



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**DIABETES MELLITUS – NOVAS ABORDAGENS  
TERAPÊUTICAS**

Trabalho submetido por

**Patrícia Alexandra Guerreiro Martins**

Para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

**Professor Doutor António Cunha Monteiro**

Novembro de 2015



## **Dedicatória**

Dedico este trabalho à Maria Rosa e ao Manuel,  
Meus queridos e amados pais que dariam o mundo por mim,  
Obrigada pelo vosso amor e dedicação.



## **Agradecimentos**

Começo por agradecer aos meus pais, Maria Rosa e Manuel, pelo amor incondicional. Obrigada pelo apoio, compreensão e pelas oportunidades que sempre me proporcionaram. Sem vocês esta batalha jamais seria possível.

Um agradecimento especial ao meu orientador, Prof Doutor Cunha Monteiro, não só pela orientação e apoio prestados no desenvolvimento desta monografia, como pela simpatia que demonstrou para comigo. Assim como a todos os professores que fizeram parte deste meu percurso académico, pelo conhecimento que me transmitiram.

A todos os meus colegas e amigos de faculdade, que passaram comigo estes anos e os tornaram inesquecíveis, em especial à Catarina Metelo, Madalena Carnall, Bruna Matias e Miguel Pimenta, pelo apoio que me deram nos últimos tempos, sem vocês a realização deste trabalho seria mais difícil. Jamais esquecerei a vossa amizade.

Por último agradeço à minha amiga Lígia Sales pela enorme amizade, sentido de humor, paciência e apoio que me deu ao longo destes anos.

Muito obrigada!



## Resumo

A diabetes *mellitus* é uma doença crónica com grande incidência em todo o mundo, sendo uma das maiores causas de morbilidade e mortalidade a nível mundial. Só na União Europeia, 10% da população total sofre desta doença, que origina 325 mil mortes por ano.

A implementação de estratégias preventivas e terapêuticas eficazes, como a prática de hábitos saudáveis e monitorização regular da glicémia, permitem reduzir a prevalência desta patologia. Quando a dieta e o exercício não são suficientes para controlar o níveis de glicemia plasmática, recorre-se ao tratamento farmacológico com insulina e/ou antidiabéticos orais.

Novas terapêuticas têm sido investigadas na tentativa de otimizar quer a segurança, quer a eficácia das terapêuticas tradicionais e responder às suas limitações, particularmente o aumento de peso e a hipoglicemia. Existe ainda um interesse em fármacos hipoglicemiantes que atuem de forma independente da insulina e que proporcionem ótima tolerabilidade.

Atualmente já estão disponíveis novas classes de fármacos para a diabetes, tais como os inibidores e os análogos das incretinas, e os inibidores do co transportador de sódio e glucose 2, que têm demonstrado eficácia no controlo da doença. Também já se encontram disponíveis no mercado novas insulinas, com perfil farmacocinético e farmacodinâmico melhorado.

Esta monografia consiste numa revisão bibliográfica da literatura científica sobre estas novas abordagens à terapêutica da diabetes, assim como numa descrição detalhada da própria doença.

**Palavras-chave:** Diabetes *Mellitus*; Terapêutica; Novas abordagens;





## **Abstract**

Diabetes *mellitus* is a chronic disease with high incidence in the world and it's a major cause of morbidity and mortality worldwide. Ten percent of the European Union population suffers from this disease which causes 325.000 deaths annually.

The implementation of effective strategies and preventive therapeutics such as practicing healthy habits and regular monitoring of blood sugar, allow to reduce the prevalence of this pathology. When diet and exercise are not enough to control the levels of plasma glucose, it's necessary to resort to pharmacological treatment with insulin and / or oral antidiabetic agents.

New therapies have been investigated to optimize either the safety and efficacy of traditional therapies and to respond to their limitations, particularly weight gain and hypoglycaemia. There is also an interest in hypoglycemic drugs which act independently of insulin form and provide good tolerability.

Currently there is already available a new class of drugs for diabetes such as incretin's inhibitors and analogs, and inhibitors of sodium and glucose 2 cotransporter which have demonstrated efficacy in controlling the disease. Now, there's also available in the market new types of insulin with improved pharmacokinetic and pharmacodynamic profile.

This monograph is a review of scientific literature about new approaches to diabetes therapy and it has also a detailed description about this disease.

**Keywords:** Diabetes *Mellitus*; Therapie; New approaches;



## Índice Geral

|  |           |
|--|-----------|
| <b>CAPÍTULO I – Introdução .....</b>                   | <b>17</b> |
| <b>CAPÍTULO II – A Diabetes <i>Mellitus</i> .....</b>  | <b>19</b> |
| 1. Tipos de diabetes .....                             | 20        |
| 1.1. Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1 .....             | 21        |
| 1.2. Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2 .....             | 22        |
| 1.3. Diabetes Gestacional.....                         | 23        |
| 1.4. Outros tipos específicos de Diabetes.....         | 24        |
| 2. Complicações da Diabetes.....                       | 25        |
| 3. Diagnóstico.....                                    | 27        |
| 4. Epidemiologia da Diabetes <i>Mellitus</i> .....     | 30        |
| <b>CAPÍTULO III - Terapêutica tradicional.....</b>     | <b>33</b> |
| 1. Insulina.....                                       | 34        |
| 1.1. Insulina ação rápida .....                        | 35        |
| 1.2. Insulina ação intermédia .....                    | 36        |
| 1.3. Insulina ação prolongada .....                    | 36        |
| 2. Antidiabéticos Orais.....                           | 37        |
| 2.1. Sulfonilureias .....                              | 38        |
| 2.2. Glinidas .....                                    | 39        |
| 2.3. Biguanidas.....                                   | 39        |
| 2.4. Inibidores das $\alpha$ -glucosidases.....        | 41        |
| 2.5. Tiazolidinedionas ou Glitazonas .....             | 41        |
| <b>CAPÍTULO IV- Novas abordagens terapêuticas.....</b> | <b>43</b> |
| 1. Inibidores da dipeptidilpeptidase-4.....            | 44        |
| 1.1. Sitagliptina .....                                | 45        |
| 1.2. Vildagliptina .....                               | 46        |
| 1.3. Saxagliptina.....                                 | 47        |
| 1.4. Linagliptina.....                                 | 48        |
| 1.5. Alogliptina.....                                  | 49        |
| 2. Análogos do <i>glucagon-like peptide-1</i> .....    | 51        |
| 2.1. Liraglutido .....                                 | 52        |
| 2.2. Exenatido.....                                    | 54        |
| 3. Insulinas de longa duração .....                    | 56        |
| 3.1. Insulina degludec.....                            | 56        |
| 3.2. Insulínia glargina .....                          | 58        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>4. Insulina de ação ultrarrápida .....</b>                         | <b>59</b> |
| <b>4.1. Insulina Inalada .....</b>                                    | <b>60</b> |
| <b>5. Inibidores do co transportador de sódio e glucose 2 .....</b>   | <b>62</b> |
| <b>5.1. Canagliflozina .....</b>                                      | <b>63</b> |
| <b>5.2. Dapagliflozina .....</b>                                      | <b>64</b> |
| <b>5.3. Empagliflozina .....</b>                                      | <b>66</b> |
| <b>6. Associações de doses fixas entre classes terapêuticas .....</b> | <b>68</b> |
| <b>6.1. Canagliflozina / Metmorfina .....</b>                         | <b>69</b> |
| <b>6.2. Dapagliflozina / Metmorfina .....</b>                         | <b>71</b> |
| <b>6.3. Empagliflozina / Metformina .....</b>                         | <b>72</b> |
| <b>6.4. Insulina Degludec / Liraglutido .....</b>                     | <b>73</b> |
| <b>CAPÍTULO V – Conclusão .....</b>                                   | <b>75</b> |
| <b>BIBLIOGRAFIA .....</b>   | <b>79</b> |

## Índice de figuras

|   |           |
|---|-----------|
| Figura 1: Principais ações da insulina. Adaptado de: (Guimarães, Moura & Silva, 2006).....  | 20        |
| Figura 2: Prevalência da Diabetes Gestacional em Portugal Continental – Utentes do SNS. (Utentes saídos dos internamentos. 2005 – 2013). Fonte: (OND, 2014).....        | 24        |
| Figura 3: Origem do coma diabético provocado pela cetoacidose.....  | 27        |
| Figura 5: Número de pessoas com diabetes (20 – 79 anos) em 2013. Fonte: IDF (2014).....   | 31        |
| Figura 6: Vendas em ambulatório de insulinas e e ADO no âmbito do SNS. Fonte: OND (2014).....   | 32        |
| <i>Figura 7 Picos e duração de ação dos vários tipos de insulina. Fonte: Katzung et al. (2012).....</i>   | <i>34</i> |
| Figura 8: Tratamento farmacológico da hiperglicemia de acordo com o local de ação (Sumvoll et al, 2005).....  | 36        |
| Figura 9: As SU mimetizam a glucose no fecho dos canais de potássio-ATP (kir6.2) e estimulam a secreção de insulina Fonte: Cheng & Fantus (2005).....                   | 37        |
| Figura 10 Metformina ativa AMPK no fígado e músculo-esquelético de forma a aumentar o metabolismo lipídico e glicosidico na diabetes tipo 2. (Cheng & Fantus,2005)..... | 38        |
| Figura 11: Mecanismo de ação das TZD. Fonte: Cheng & Fantus (2005).....   | 41        |
| Figura 12: Funções biológicas do GLP-1. Adaptado de: Seino e Yabe (2011).....   | 53        |
| Figura 13: Alteração do controle glicêmico de ambos os grupos até à semana 26. Adaptado de: Buse et al . (2012).....  | 55        |
| Figura 14: Modelo conceitual demonstrando os perfis de ação da insulina basal administrada uma vez ao dia com duração de ação A≤ 24h e B substancialmente maior         |           |

|  |    |
|--|----|
| que 24h. Adaptado de: (Haahr & Heise, 2014).....   | 58 |
| Figura 15: Dispositivo para administração de insulina inalada Fonte: Afrezza (2015)..... | 61 |

## Índice de tabelas

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1:</b> Comparação entre diabetes tipo 1 e 2. Adaptado de: (Collins, 2001).....   | 23 |
| <b>Tabela 2:</b> Valores de diagnóstico e de risco da diabetes. Adaptado de DGS (2011).....  | 28 |
| <b>Tabela 3:</b> Comparação entre os inibidores da DPP-4, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina e alogliptina. Adaptado de: Cada et al. (2013).....         | 50 |
| <b>Tabela 4:</b> Vantagens e desvantagens do uso de inibidores SGLT2 para melhorar o controlo glicêmico em pacientes com DM2. Adaptado de: Wilding (2014)..... | 68 |

## **Lista de abreviaturas**

**ADN** - Ácido desoxirribonucleico

**ADO** – Antidiabéticos orais

**AGJ** – Anomalias da glicémia em jejum

**AMPK** - Proteína cinase adenosina monofosfato

**ATP** – Trifosfato de adenosina

**DG** - Diabetes *Mellitus* gestacional

**DGS** – Direção Geral de Saúde

**DM** - Diabetes *Mellitus*

**DM1** - Diabetes *Mellitus* tipo 1

**DM2** - Diabetes *Mellitus* tipo 2

**DPP-4** – dipeptidilpeptidase-4

**EMA** – Agência Europeia do Medicamento

**EU** – União Europeia

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**GIP** – *glucose-dependent insulintropic polypeptide*

**GLP-1** - *glucagon-like peptide-1*

**HbA1c** - Hemoglobina glicosilada

**IDF** – Federação Internacional de Diabetes

**NPH** – Protamina Neutra de Hagedorn

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PTGO** – Prova de tolerância à glicose oral

**SGLT-2** – co-transportador de sódio e glicose 2

**SREBP-1** - *sterol-regulatory-element-binding-protein-1*

**TDG** - Tolerância diminuída à glicose



## CAPÍTULO I – Introdução

A Diabetes *Mellitus* (DM) é a designação usada para descrever uma desordem metabólica com múltiplas etiologias caracterizada por uma hiperglicemia crónica resultante de distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, que são resultado de deficiências na secreção e/ou ação da insulina, ou de ambas (SPD, 2015)

O tipo de diabetes difere de acordo com a sua origem. Os principais tipos associados a esta patologia são a Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1), caracterizada pela deficiência de insulina, resultante da destruição autoimune das células  $\beta$  do pâncreas e a Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), que ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente ou quando o organismo não consegue utilizar eficazmente a insulina produzida (IDF, 2013; OND, 2014; Rang, Dale, Ritter, Flower & Henderson, 2012; Katzung, Masters & Trevor, 2012)

Em indivíduos saudáveis, os níveis de glucose em jejum devem ser inferiores a 100 mg/dL. Quando os valores são iguais ou superiores a 126 mg/dL os indivíduos são considerados diabéticos. (Souza, Gross, Gerchman & Leita, 2012).

No ano de 2012, estimou-se que 371 milhões de indivíduos no mundo viviam com diabetes, tendo sido notificadas 4,8 milhões de mortes associadas a esta patologia. Em Portugal, a taxa de prevalência da diabetes é uma das maiores da Europa. (OND, 2014) Só entre 2012 e 2013, registou-se uma subida de 4,8% para 5,8% dos novos casos de diabetes. (Almeida, Amaral & Loures, 2015) O aumento do número de casos e de pessoas tratadas, bem como das doses utilizadas nas terapêuticas, tem aumentado o consumo de medicamentos para esta doença, levando consequentemente, a um acréscimo nas vendas de medicamentos para a Diabetes. (OND, 2014).

No início dos anos vinte do século passado, a descoberta da insulina abriu horizontes para o tratamento farmacológico da DM. Mais tarde, a partir de meados do século XX, iniciou-se o desenvolvimento dos antidiabéticos orais (ADO), que foram assim, acrescentados à terapêutica já existente para o controlo da doença. (Nunes, 2014)

Atualmente, a metformina é o fármaco de eleição no tratamento de primeira linha da DM2, sendo o mais usado. Porém, existem casos em que a metformina não é tolerada ou um único fármaco não é suficiente no controlo da diabetes, sendo necessário acrescentar outro fármaco à terapêutica inicial. (Dineen, Law, & Pyon, 2014)

Existem fatores a ter em conta na escolha dos fármacos de segunda e terceira linha, tais como, características de cada fármaco, particularmente, a sua eficácia na redução da glicemia, os riscos de hipoglicemia, os efeitos adversos mais comuns e o seu custo. (Santiago et al., 2015)

As terapêuticas tradicionais estão associadas a algumas limitações, incluído os mecanismos de ação dependentes da insulina, que levam com o passar do tempo à perda de eficácia destes agentes. A secreção de insulina e a sensibilidade à insulina endógena também se vêm diminuídas. (Moses, Colagiuri & Pollock, 2014) Devido a estas limitações, a identificação de novos alvos terapêuticos tem-se revelado uma necessidade constante. (Calado & Nunes, 2015) Existe um interesse em medicamentos que atuem de forma independente da insulina e que para além de serem eficazes no controlo glicémico, proporcionem uma melhor tolerabilidade, em comparação com as terapêuticas tradicionais. (Moses, Colagiuri & Pollock, 2014)

Esta monografia pretende ser uma revisão bibliográfica da literatura científica acerca das novas abordagens terapêuticas da DM, dando ênfase às terapêuticas aprovadas mais recentemente para a prática clínica. Neste âmbito, também é descrito o seu mecanismo de ação e a sua farmacocinética, bem como os seus efeitos adversos e sua possível imunogenicidade no organismo humano.

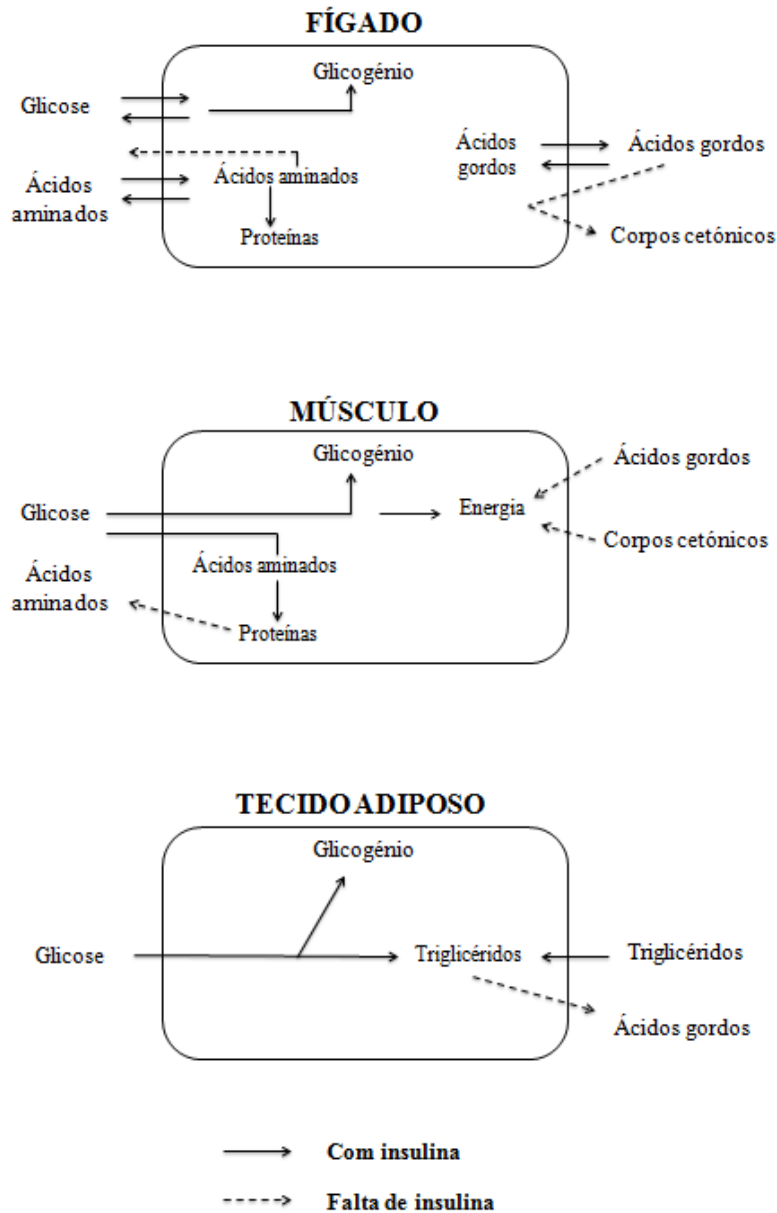
## **CAPÍTULO II – A Diabetes Mellitus**

A DM é uma doença crónica, de etiologias diversas, caracterizada por elevadas concentrações de glicose no sangue, levando a um estado de hiperglicemia e com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas. O aumento da glicemia está associado a uma ausente ou inadequada secreção de insulina pelo pâncreas. (Katzung et al., 2012; IDF, 2013; SPD, 2015)

A insulina é uma hormona, produzida pelo pâncreas, que facilita a entrada de glicose nas células, para que esta seja convertida em energia necessária ao funcionamento dos tecidos e músculos. Uma vez que os diabéticos não absorvem adequadamente a glicose, esta permanece na corrente sanguínea (hiperglicemia) prejudicando os tecidos e originando, conseqüentemente, algumas complicações. (IDF, 2013)

A insulina estimula o armazenamento de glicose na forma de glicogénio ou triglicéridos e favorece a síntese proteica. É também responsável por promover a utilização de glicose pelo músculo para a produção de energia (estes processos também são favorecidos pela alimentação). Na sua ausência, há dificuldade em armazenar e utilizar a glicose. No entanto, o catabolismo do glicogénio, dos triglicéridos e das proteínas, e a neoglicogénese (conversão de ácidos aminados em glicose) são facilitados (Figura 1). (Guimarães, Moura & Silva, 2006)

A DM pode ser classificada em DM1, em DM2, em Diabetes *Mellitus* gestacional (DG) ou noutros tipos específicos de diabetes. (DGS, 2011a; Shivashankar & Mani, 2011)



**Figura 1:** Principais ações da insulina. Adaptado de: Guimarães et al. (2006)

## 1. Tipos de diabetes

O tipo de diabetes difere de acordo com a sua origem.

A DM1 é caracterizada pela deficiência absoluta de insulina, isto é, resulta da destruição autoimune das células  $\beta$  do pâncreas. A insulinoaterapia é indispensável, caso contrário, estes pacientes acabam por morrer devido ao desenvolvimento de complicações como a cetoacidose. (Rang, Dale, Ritter, Flower & Henderson; 2012; Katzung et al., 2012) Relativamente à DM2, esta ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente ou quando o organismo não consegue utilizar eficazmente a insulina

produzida, levando a uma acumulação de glicose no sangue. Normalmente, este tipo de diabetes está associado à obesidade, à hipertensão arterial e à dislipidemia. A DM2 corresponde a mais de 90% de todos os casos de diabetes. (DGS, 2002; IDF, 2013; OND, 2014)

A DG é definida como qualquer grau de intolerância à glicose que tenha início ou seja detetada durante a gravidez. (Katzung et al., 2012; Saraiva, Gomes & Carvalheiro, 2010) Esta definição aplica-se, independentemente de ser necessário ou não o uso de insulino terapia. (SDP, 2015) As mulheres com DG têm um risco acrescido de desenvolver complicações na gravidez e no parto e ainda mais tarde virem a desenvolver DM2. (WHO, 2015)

Para além destes três tipos de diabetes, existem outros tipos específicos que englobam causas genéticas, defeitos no pâncreas exócrino, endocrinopatias e fármacos. (Saraiva, Gomes & Carvalheiro, 2010)

### **1.1. Diabetes Mellitus tipo 1**

A DM1 também denominada de diabetes insulino dependente é originada pela destruição das células  $\beta$  dos ilhéus de Langerhans do pâncreas, sendo estas responsáveis pela produção de insulina, conduzindo à deficiência absoluta da mesma. A insulina é a hormona que permite a entrada da glicose nas células do organismo. Não havendo produção de insulina, os níveis de glicose no sangue (glicémia) aumentam. A destruição das células ocorre geralmente por um mecanismo autoimune, pelo que se denomina DM1 autoimune. (Hanas, 2007; DGS, 2011a; OND, 2014) A DM1 é considerada uma diabetes juvenil, pois os sintomas tendem a manifestar-se antes dos 20 anos, mostrando depender assim de fatores genéticos e/ou ambientais. Apesar de se verificar que a ocorrência da DM1 é mais frequente nas crianças e nos adolescentes, esta ocorre também em adultos, podendo apresentar sintomas distintos dos observados nas faixas etárias mais jovens. (ADA, 2015)

Sendo a DM1 dependente da insulina, é indispensável a sua toma diariamente para que seja possível controlar os níveis de glicose no sangue, assegurando desta forma a sobrevivência dos pacientes. (Hanas, 2007; DGS, 2011a; ADA, 2015)

Normalmente, a DM1 surge de forma repentina e envolve uma série de sintomas, como por exemplo a polidipsia (sede excessiva), a xerostomia (boca seca), a poliúria (micção frequente), o cansaço, a sensação de fome constante, a perda de peso

súbita, o aparecimento de feridas com uma cicatrização lenta, as infecções recorrentes, a visão turva e obviamente a hiperglicemia (OND, 2014).

## **1.2. Diabetes Mellitus tipo 2**

A DM2 também denominada de diabetes não insulino dependente, caracteriza-se por uma desordem na secreção de insulina, ocorrendo uma resistência à mesma, levando assim a uma diminuição dos seus efeitos benéficos. (Wolfs, Hofker, Wijmenga, & Haeften, 2009) Denota-se que os doentes com DM2 têm uma redução da função das células- $\beta$  mais precisamente cerca de menos 50%, no momento do diagnóstico, em comparação com os indivíduos saudáveis. A perda da função de células- $\beta$  resulta num controlo deficiente da glucose nestes doentes e acelera a progressão das complicações diabéticas. (Kondo, Satoh, Osada, & Terauchi, 2015)

Esta patologia pode ser assintomática, uma vez que pode passar despercebida por um longo período de tempo, sendo assim difícil diagnosticar. Por vezes, só é detetada devido a manifestações associadas a outras complicações ou, até mesmo, por um resultado não conforme em análises de rotina, mais concretamente, valores anormais de glucose no sangue e/ou na urina. (OND, 2014)

A DM2 é o tipo mais frequente de diabetes, representando cerca de 90% de todos os casos e está maioritariamente associada à obesidade, à alimentação inadequada e à inatividade física, como consequência de um estilo de vida pouco saudável e sedentário. (DGS, 2011a; OND, 2014)

Para além dos maus hábitos alimentares e sedentarismo a DM2 está associada à história familiar, tendo uma componente genética muito forte. Contudo, ainda não foram identificados os principais genes predisponentes. (Shivashankar & Mani, 2011)

Os diabéticos tipo 2 não são dependentes de insulina exógena, mas se o doente não cumprir a terapia de ADO, não controlando assim os níveis de glicemia corretamente, pode ter de iniciar uma terapia insulínica. (OND, 2014)

| Características                  | Diabetes tipo 1  | Diabetes tipo 2   |
|----------------------------------|--|---|
| Clínica                          | Início < 20 anos, Peso Normal, Diminuição da Insulina no sangue, Anticorpos contra células dos ilhéus, cetoacidose comum | Início < 30 anos, Obeso, Insulina normal ou aumentada no sangue, ausência de anticorpos contra células dos ilhéus, cetoacidose rara |
| Patogenia                        | Suscetibilidade genética, autoimunidade, estímulo ambiental  | Comprometimento da secreção de insulina com alguma deficiência desta, resistência à insulina  |
| Níveis de insulina               | Grave deficiência de insulina  | Deficiência relativa de insulina  |
| Células dos Ilhéus de Langerhans | Grave depleção das células $\beta$   | Depleção leve das células $\beta$   |

**Tabela 1:** Comparação entre diabetes tipo 1 e 2. Adaptado de: Collins (2001)

### 1.3. Diabetes Gestacional

A DG é expressa pelo aumento dos níveis de glicose no sangue, documentada pela primeira vez, durante a gravidez, e é geralmente diagnosticada perto da 24ª semana de gestação. (IDF, 2014; Paiva, 2001)

A DG provém do bloqueio da ação da insulina, geralmente provocado pelas hormonas produzidas na placenta. Quando a DG não é bem vigiada, leva a um descontrolo dos níveis de açúcar no sangue, o que resulta em complicações para a mãe e para o bebé. Em consequência, o recém-nascido pode nascer com um peso acima da média (macrossomia) ou podem surgir outras complicações como por exemplo traumatismo de parto, hipoglicemia ou icterícia, para além de aumentar o risco de cesariana. (IDF, 2014; OND, 2014)

Normalmente, a DG tende a desaparecer após o parto. No entanto, as mulheres que desenvolveram este tipo de diabetes estão mais propensas a desenvolver DM2 no futuro, enquanto que nos bebés aumenta o risco de obesidade e perturbações no metabolismo da glicose durante a infância e vida adulta. (IDF, 2014; Palma, Ana, Covinhas, Maria, & Oliveira, 2015)

Vários estudos têm vindo a demonstrar que a amamentação é benéfica - a curto e longo prazo - tanto para a mãe como para o bebé. Um dos benefícios é a prevenção da DM2. As mães com DG que amamentam têm melhorado consideravelmente os níveis séricos de glicose, nos primeiros três meses após o parto. (Hod, Hadar, & Cabero-roura, 2015; Much, Beyerlein, Roßbauer, Hummel, & Ziegler, 2014)

Numa abordagem global, a prevenção da DG deve passar pela adoção de estilos de vida saudáveis, com bons hábitos alimentares, prática de exercício físico moderado antes e durante a gravidez. Em casos particulares, será necessário também um tratamento farmacológico adequado. (Hod et al., 2015)

Em Portugal, no ano 2013, a prevalência da DG aumentou significativamente relativamente ao ano anterior, tendo atingido 5,8% da população. Verificou-se ainda, que a prevalência desta doença é superior em mulheres com idade igual ou superior a 40 anos. (Fig 3.) (SPD, 2015)

|  | 2005  | 2006  | 2007  | 2008  | 2009  | 2010  | 2011  | 2012  | 2013  |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Casos Totais (GDH = V27+648.8)               | 3 085 | 2 987 | 2 770 | 2 837 | 3 219 | 3 576 | 3 809 | 3 482 | 3 720 |
| Prevalência da Diabetes Gestacional (DG)     | 3,4%  | 3,4%  | 3,3%  | 3,3%  | 3,9%  | 4,4%  | 4,9%  | 4,8%  | 5,8%  |
| Prevalência DG – Partos Utentes < 20 Anos    | n.d.  | n.d.  | n.d.  | n.d.  | 0,5%  | 0,8%  | 1,3%  | 1,4%  | 1,4%  |
| Prevalência DG – Partos Utentes 20 – 29 Anos | n.d.  | n.d.  | n.d.  | n.d.  | 2,1%  | 2,4%  | 2,8%  | 2,9%  | 3,6%  |
| Prevalência DG – Partos Utentes 30 – 39 Anos | n.d.  | n.d.  | n.d.  | n.d.  | 5,4%  | 5,6%  | 6,2%  | 5,9%  | 6,9%  |
| Prevalência DG – Partos Utentes >= 40 Anos   | n.d.  | n.d.  | n.d.  | n.d.  | 11,4% | 10,9% | 14,3% | 13,5% | 15,3% |

**Figura 2:** Prevalência da Diabetes Gestacional em Portugal Continental – Utentes do SNS. (Utentes saídos dos internamentos. 2005 – 2013). Fonte: OND (2014)

#### 1.4. Outros tipos específicos de Diabetes

Existem outros tipos de DM que são consequência de processos etiopatogénicos identificados, tais como:

- 1) Defeitos genéticos das células  $\beta$ : o diagnóstico ocorre normalmente antes dos 25 anos e têm transmissão autossómica dominante;



- 2) Defeitos genéticos na ação da insulina: mutações genéticas presentes no recetor da insulina, causam hiperinsulinemia e hiperglicemia ligeira podendo levar à diabetes sintomática;
- 3) Doenças do pâncreas exócrino: determinadas doenças como, pancreatite, neoplasia, fibrose quística, entre outras, ao provocarem danos de forma difusa, podem conduzir à diabetes.
- 4) Endocrinopatias diversas: doenças associadas à secreção excessiva de hormonas, que antagonizam ação da insulina, podem levar ao aparecimento da diabetes. Ex. Hormona do crescimento, cortisol, glucagon e adrenalina.
- 5) Diabetes induzida por fármacos: A ação da insulina é comprometida por fármacos hormonais, por sua vez, outros têm a capacidade de diminuir a sua secreção. Ex. Glucocorticoides, ácido nicotínico, tiazidas, entre outros. (SPD, 2015)

## **2. Complicações da Diabetes**

A DM é uma doença multifatorial, responsável por 325 mil mortes por ano, na União Europeia (EU) estando associada a várias complicações graves. Geralmente, as complicações ocorrem quando a doença é diagnosticada tarde e/ou há descontrolo dos picos glicémicos, juntamente com hipertensão e hipercolesterolemia; são exemplos de complicações graves os ataques cardíacos, os derrames, a cegueira, a nefropatia (que pode evoluir para insuficiência renal) e a neuropatia, que com o risco de úlceras nos pés, pode levar a amputações. (Resolução Parlamento Europeu, 2015; SPD, 2015)

As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de morte em diabéticos, havendo um risco acrescido em indivíduos que têm valores altos de colesterol, de hipertensão e de glicemia. Só em 2011, morreram cerca de 281 milhões de homens e de 317 milhões de mulheres no mundo, devido sobretudo a esta complicação. (OND, 2014; Rosário & Esteves, 2014)

No que diz respeito às doenças renais, estas são as mais comuns nos diabéticos, surgindo entre 20 a 40% dos doentes. A nefropatia diabética é caracterizada pelas lesões nos vasos sanguíneos de menor calibre, podendo ser diagnosticada e controlada através da albumina, uma proteína, na urina. Quando a nefropatia está demasiado avançada, dá origem à insuficiência renal. É possível reduzir o risco de nefropatia diabética através

do controlo dos níveis normais de glicose no sangue e da pressão arterial. (ADA, 2015; APDP, 2015a; IDF, 2014)

Para além das complicações acima referidas, provocadas pelo não controlo da glicémia, hipertensão e hipercolesterolemia, também é frequente o aparecimento de doenças oculares, como a retinopatia diabética. A retinopatia diabética provoca perda de visão e em certos casos pode mesmo provocar a cegueira. As complicações oculares podem ser evitadas com consultas periódicas de oftalmologia e respetivos exames, para além do controlo dos valores de glicémia, colesterol e tensão arterial. (APDP, 2015b; IDF, 2014)

A neuropatia diabética define-se como “a presença de sinais e/ou sintomas de disfunção nervosa periférica, em doentes com diabetes, após exclusão de outras causas”. (Boulton, Gries & Jervell, 1998) Esta complicação, tem diversas manifestações clínicas, podendo conduzir a problemas gastrointestinais, geniturinários, entre outras complicações. No sexo masculino pode causar disfunção erétil e/ou ejaculação precoce. (ADA, 2015; IDF, 2014)

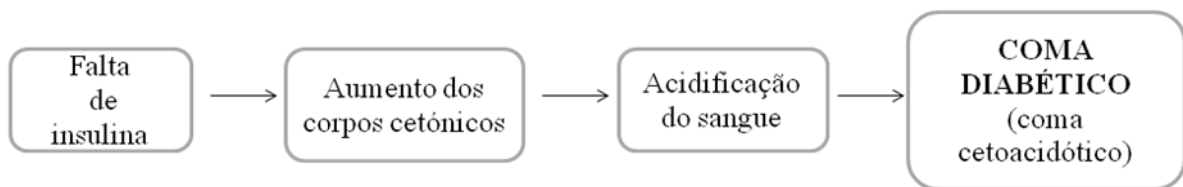
A sintomatologia da neuropatia diabética caracteriza-se pela perda da sensibilidade, pela dormência ou dor nas extremidades, em particular nos pés. A perda de sensibilidade é particularmente perigosa, uma vez que algumas feridas podem passar despercebidas, podendo causar infeções e/ou ulcerações, aumentando o risco de amputação, do pé. (IDF, 2014)

O pé diabético é responsável por grande parte das amputações realizadas por causas não traumáticas. (Much et al., 2014) Esta complicação é a consequência da acumulação de placas fibrogordurosas nas artérias (arteriosclerose). A arteriosclerose dificulta o fluxo sanguíneo, impedindo a chegada de oxigénio e nutrientes aos pés, isto é, prejudica a cicatrização de eventuais feridas e podendo, consequentemente, levar à necrose desses tecidos ou à degeneração dos nervos que chegam aos pés (neuropatia). (APDP, 2015c; IDF, 2014)

De todas as complicações acima referidas, as que apresentam maior gravidade é o coma provocado pela cetoacidose diabética e o coma provocado pela hipoglicémia.

A cetoacidose metabólica (CAD) é provocada por uma hiperglicemia, sendo uma condição clínica que apresenta uma elevada morbilidade e mortalidade. Esta ocorre quando os níveis de glicémia estão demasiado altos (hiperglicémia: >300mg/dl), não estando controlada e dando assim origem ao chamado coma hiperglicémico. (APDP, 2015d; AEFML, 2005)

Na CAD, ocorrem alterações graves no metabolismo dos hidratos de carbono, proteínas e lípidos. Quando isto ocorre, o organismo entra em estado catabólico, isto significa que ocorre a utilização das reservas de glicogénio, a hidrólise de triglicéridos dos tecidos adiposos e a mobilização de aminoácidos do tecido muscular. É no fígado que há a produção e libertação dos corpos cetónicos, utilizando como substrato os triglicéridos e os aminoácidos libertados pelos tecidos periféricos (Figura 3). (Guimarães et al., 2006)



**Figura 3:** Origem do coma diabético provocado pela cetoacidose.

A descompensação metabólica deriva da hiperglicemia e da produção de corpos cetónicos.

Relativamente ao coma hipoglicémico, este pode ocorrer devido a hipoglicémias não corrigidas (valores <50 mg/dL) e é uma forma reversível do coma em indivíduos diabéticos, sendo contudo, considerado uma emergência hospitalar. Geralmente, quando há uma grande diminuição dos níveis de açúcar no sangue, o organismo tende a restaurar este estado através da libertação de glucagon, uma hormona que se opõe às ações da insulina através do aumento de glicose no sangue. As causas mais comuns do coma hipoglicémico são o excesso de administração de insulina ou ADO, consumo de bebidas alcoólicas em demasia ou a prática de exercício físico intensivo. (APDP, 2015d; Diabetes.co.uk, 2015)

### 3. Diagnóstico

O diagnóstico da DM é feito através dos valores de açúcar no sangue, isto é, através da glicémia, seja ela medida capilarmente como ocorre frequentemente na farmácia ou através de análises clínicas. É importante frisar que apenas um valor anormal de glicémia não significa que o indivíduo seja diabético – devendo ser confirmado numa

segunda análise -, mas caso haja um valor anormal é de vigiar os valores de glicémia. A glicémia pode ser avaliada tanto em jejum (o mais comum) como através de uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO). (SPD, 2015; DGS, 2011a)

De acordo com as normas da DGS, o diagnóstico e o risco da diabetes podem ser efetuados tendo por base os seguintes valores padrão (Tabela 1) (DGS, 2011a):

Comparavelmente às medidas de glicose, também a hemoglobina glicada (HbA1c) demonstra ter uma forte associação com a diabetes. (ADA, 2015)

A HbA1c resulta de reações entre a hemoglobina e a glicose ou seja, ocorre devido a uma reação não enzimática. Esta é caracterizada como uma reação lenta e irreversível, designada de glicação, entre a glucose que circula no plasma e os grupos amina livres da hemoglobina dos eritrócitos. A HbA1c varia em função da exposição dos eritrócitos à concentração de glucose. (APDP, 2015e; DGS, 2012)

| <b>Análise</b>                                 | <b>Valores</b>             |
|--|----------------------------|
| <b>Glicemia em jejum</b>                       | $\geq 126$ mg/dL           |
| <b>Sintomas clássicos + glicemia ocasional</b> | $\geq 200$ mg/dL           |
| <b>Glicémia 2h após PTGO com 75 g glucose</b>  | $\geq 200$ mg/dL           |
| <b>HbA1c</b>                                   | $\geq 6,5$ %               |
| <b>Anomalia da glicémia em jejum (AGJ)</b>     | $\geq 110$ e $< 126$ mg/dL |
| <b>Tolerância diminuída à glicose (TGD)</b>    | $\geq 140$ e $< 200$ mg/dL |

**Tabela 2:** Valores de diagnóstico e de risco da diabetes. Adaptado de: DGS (2011a)

A HbA1c monitoriza o controlo da DM de uma forma mais contínua, uma vez que a partir desta hemoglobina é possível analisar a média dos níveis de glicémia dos últimos 60 a 90 dias, tendo em conta que o tempo de semivida de um eritrócito é de 120 dias. (APDP, 2015e; DGS, 2012; Saraiva et al., 2010)

Segundo a Direção Geral de Saúde (DGS), os níveis de HbA1c devem ser medidos a cada seis meses. Embora seja recomendada a monitorização a cada três meses em pacientes cujo tratamento tenha sido, recentemente, alterado ou que não tenha obtido os níveis terapêuticos propostos. (DGS, 2012).

Nos diabéticos esta medição é bastante importante, uma vez que quanto maior os níveis de HbA1c, maior o risco de desenvolver complicações relacionadas com a doença. (ADA, 2015)

O valor da HbA1c deve ser igual ou inferior a 6,5%, desde que este valor não resulte de hipoglicemias. No entanto, podem ser superiores a 6,5%, dado que os objetivos no valor da HbA1c dependem de indivíduo para indivíduo. (APDP, 2015) Quando os valores são maiores ou iguais a 6,5%, é importante que exista uma monitorização regular dos valores de glicose obtida no plasma em jejum e os valores da PTGO, de modo a conseguir-se realizar um diagnóstico correto desta doença. (DGS, 2012)

Este marcador apresenta algumas vantagens relativamente à glicemia em jejum, tais como: um melhor índice de exposição glicémica; um maior conforto, uma vez que o jejum não é obrigatório; uma maior estabilidade pré-analítica e uma menor variabilidade biológica, ou seja, medições seriadas de A1c mostram maior consistência ao longo do tempo (a glicemia em jejum varia com a altura do dia, com *stresses* agudos e muitos outros fatores). (IDF, 2014; Saraiva et al., 2010)

Quanto aos marcadores glicémicos AGJ e TDG, isoladamente ou em conjunto, permitem identificar indivíduos com possível risco de desenvolver a diabetes. (DGS, 2011a)

Para além da medição da glicémia, existem sintomas que indicam que o indivíduo possa ter diabetes, são eles:

- Poliúria, frequentemente associada a uma glicosúria;
- Polidipsia;
- Polifagia;
- Perda de peso;
- Cansaço/fadiga;
- Cicatrização difícil, geralmente nas pernas e nos pés;

- Infecções frequentes, tanto na pele como a nível genital;
- Alterações visuais. (SPD, 2015)

Relativamente à DG, esta é diagnosticada se os valores da glicémia em jejum realizados na primeira consulta de gravidez detiverem valores entre 92 mg/dL e 126 mg/dL. Se nesta primeira análise se obtiver uma glicémia em jejum < 92 mg/dL, efetua-se a PTGO, em que os critérios de diagnóstico são dependentes da hora de recolha de sangue (DGS, 2011a)

#### **4. Epidemiologia da Diabetes Mellitus**

A DM constitui um grave problema de saúde pública, pois é cada vez mais frequente na nossa sociedade, especialmente a DM2. Posto isto, é importante estudar e quantificar a prevalência e o número de pessoas afetadas pela doença, estimando esses valores no futuro, de forma a poder alertar e prevenir esta doença. Para além de, assim, se fazer uma estimativa para uma possível alocação de recursos e conduzir políticas de promoção da saúde. (Guariguata, Whiting, Hambleton, & Beagley, 2013)

As mudanças drásticas no estilo de vida da população, em especial nos países em desenvolvimento, têm aumentado os fatores de risco da DM2, sendo este o tipo que se pode adquirir mais facilmente, pois a DM1 é principalmente derivada da genética. Certos fatores como o crescimento populacional e o seu envelhecimento, a urbanização, estilos de vida cada vez menos saudáveis, caracterizados por uma dieta inadequada, a inatividade física e, conseqüentemente, o aumento da prevalência de obesidade, são responsáveis pelo aumento do número de casos de DM2. (Wild, Roglic, Green, Sicree, & King, 2004)

A DM atinge mundialmente cerca de 382 milhões de pessoas e a sua incidência continua a aumentar drasticamente em todos os países. Na UE são registadas, anualmente, 325 mil mortes pela diabetes. Mais de 32 milhões de cidadãos possui a doença, representando cerca de 10% da população total e em 2030 estima-se que atinja 16,6% da mesma. (Busuttil et al., 2014; IDF, 2014)

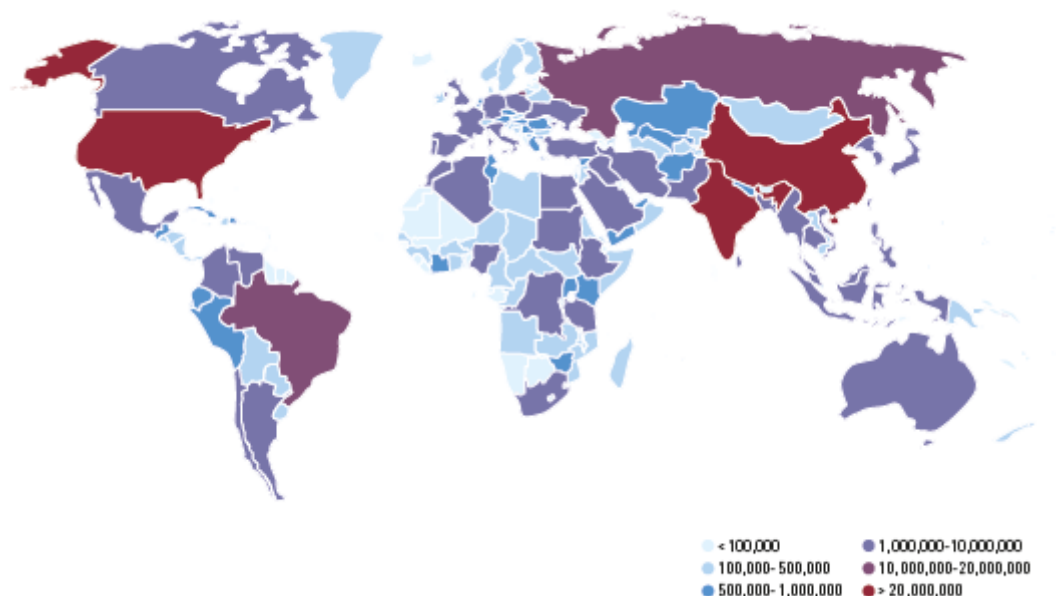
Num estudo recente, a Federação Internacional de Diabetes (IDF) estimou que 382 milhões de pessoas, correspondente a 8.3% dos adultos, têm diabetes e que em menos de 25 anos o número de pessoas com a doença deverá superar os 592 milhões.

Em 2004, a Ordem Mundial de Saúde (OMS) tinha estimado que em 2030 o número seria superior a 366 milhões. (WILD et al., 2004)

Em Portugal o cenário não é diferente. No ano 2000 foram diagnosticados 377 novos casos por cada 100 mil habitantes e em 2013 o valor chegou aos 557. Nos últimos vinte anos tem-se vindo a observar o aumento da incidência e prevalência da DM no país, tendo sido verificado, só nos últimos dez anos, um aumento superior a 70%. É possível que esse aumento esteja relacionado ao aumento da obesidade e ao estilo de vida sedentário dos portugueses. (Duarte & Medina, 2015)

Atualmente, cerca de 13% da população é afetada pela diabetes (1.003 milhões de pessoas) mas apenas 7,3% dos casos está diagnosticado. Cerca de 435 mil portugueses desconhecem que possuem a doença, logo não recebem qualquer tipo de tratamento, podendo até só serem diagnosticados com DM quando já têm sintomas de uma das complicações, provocadas por esta doença. (Duarte, Melo & Nunes, 2015)

O número de pessoas, no ano de 2013, entre os 20 e os 79 anos, com DM está representado no mapa mundial da figura 4, e demonstra uma prevalência superior nos países desenvolvidos, embora já saibamos que os valores, nos países em desenvolvimento, tenham tendência a aumentar. (IDF, 2014).



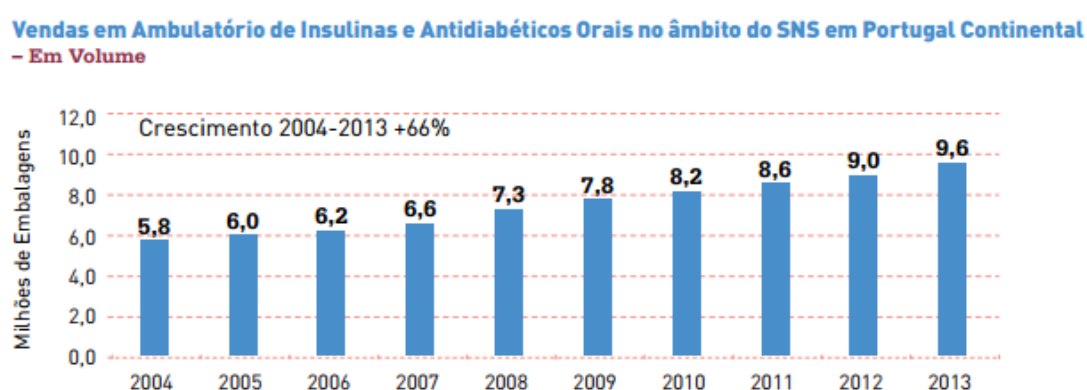
**Figura 4:** Número de pessoas com diabetes (20 – 79 anos) em 2013. Fonte: IDF (2014)





## CAPÍTULO III - Terapêutica tradicional

O aumento da prevalência da DM na Europa, o aumento do número e da percentagem de pessoas tratadas, bem como das doses utilizadas nas terapêuticas, tem aumentado substancialmente o consumo de medicamentos para esta doença (Figura 6). Por exemplo, só em 2011, verificou-se que, em cada mil portugueses, 5,9% recebiam tratamento de ADO e insulinas. Este acontecimento, leva consequentemente, a um acréscimo nas vendas de medicamentos para a Diabetes. (OND, 2014)



**Figura 6:** Vendas em ambulatório de insulinas e ADO no âmbito do SNS em Portugal. Fonte: OND (2014)

Como dito anteriormente, os indivíduos com DM1 são insulínodépendentes, enquanto os DM2 não necessitam de insulina para sobreviver (não insulínodépendentes). Nestes últimos, a adoção de um estilo de vida saudável, dieta equilibrada e atividade física satisfatória, são eficazes no tratamento da doença. Quando a incorporação destes hábitos não é suficiente para controlar a DM2, é necessário recorrer à terapêutica medicamentosa e neste caso, a administração de ADO constitui a terapêutica de primeira linha (OND, 2014). Nos diabéticos tipo 1, assim que é feito o diagnóstico é indispensável iniciar o tratamento com insulina, com regimes terapêuticos adaptados a cada caso (APDP, 2015).

Assim, a escolha da terapêutica passa por avaliar o tipo de diabetes e a situação clínica do doente, incluindo sempre bons hábitos alimentares, físicos e de higiene individual (Caramona et al., 2012).

## 1. Insulina

A insulina é uma hormona polipeptídica, com uma estrutura complexa, e tem como função regular os hidratos de carbono, lípidos e o metabolismo proteico, sendo indicada no tratamento da DM. Esta hormona é obtida do pâncreas do porco e purificada por cristalização. Pode também ser obtida de forma bio ou semissintética, por tecnologia de ADN recombinante a partir da *Escherichia coli*, ou por modificação enzimática, respetivamente. (Caramona et al., 2012)

Uma vez sintetizada nas células  $\beta$  dos ilhéus de Langerhans do pâncreas a partir da pré-pró-insulina (precursor), é rapidamente dividida em pró-insulina e transportada para o complexo de Golgi através de pequenas vesículas (Brunton, Chabner & Knollman, 2011). No complexo de Golgi, a pró-insulina é convertida em insulina após remoção proteolítica de quatro aminoácidos e do peptídeo C (segmento de conexão) (Katzung et al., 2012).

A absorção da glicose pela célula depende da ação da insulina na membrana celular. Após ser secretada pelas células  $\beta$ , a insulina entra em circulação e liga-se a recetores especializados, promovendo assim a sua fosforilação (Caramona et al., 2012; Silvestre, Cardoso & Castanheira, 2015; Katzung et al., 2012)

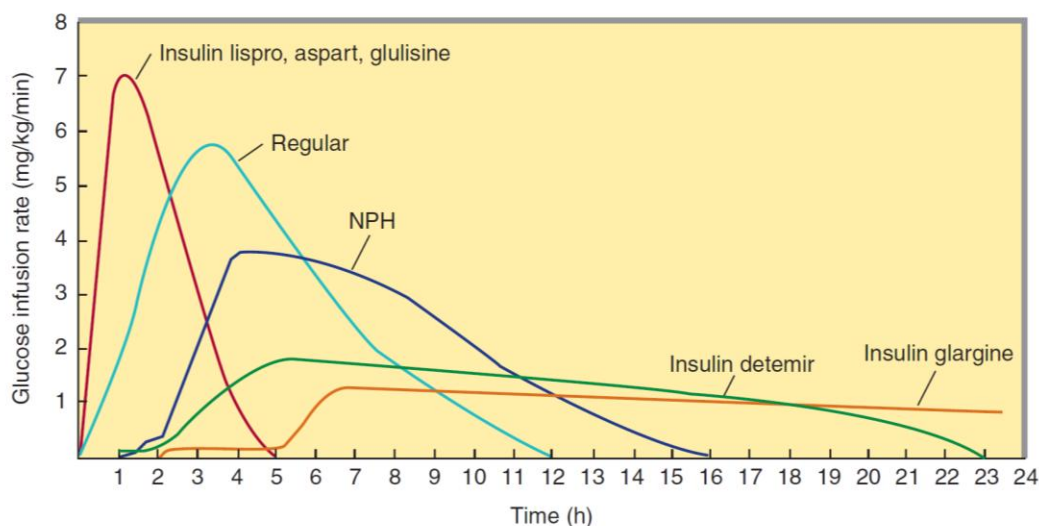
A ativação do recetor de insulina induz a translocação de certas proteínas, como o transportador da glicose GLUT 4, do interior da célula para a membrana plasmática, aumentando assim a absorção de glicose (Katzung et al., 2012).

As insulinas variam consoante o início e a durabilidade da sua ação, seguindo uma farmacocinética própria. Podem classificar-se em: ação ultrarrápida ou ultracurta, ação curta ou ação rápida, passando pelas de ação intermédia, longa duração ou ação lenta e ultralenta. A sua duração de ação é influenciada pelo local de injeção e pelas características do próprio indivíduo. (Caramona et al., 2012)

Quando se pretende que o início de ação seja rápido, e de curta duração, a insulina é administrada por via intravenosa, contudo, para uso diário - fornecer a substituição de insulina basal -, a insulina é administrada através da via subcutânea (Clinical Guideline NG17, 2015).

As insulinas de injeção subcutânea são formuladas para que tenham diferentes taxas de absorção. Espera-se que a combinação destas insulinas melhore o controlo metabólico de glucose no plasma, diminuindo o risco de hipoglicemia. É também

desejável que o perfil de ação de cada insulina seja reprodutível, de modo a que a insulina tenha um efeito previsível dia após dia (Clinical Guideline NG17, 2015).



**Figura 7:** Picos e duração de ação dos vários tipos de insulina. (Katzung et al., 2012)

A insulina é essencial para um doente com DM1 e poderá ser um importante componente da terapêutica da DM2 (Rang et al, 2012).

As complicações e principais efeitos adversos da terapêutica com insulina são a hipoglicémia, alergia e resistência à insulina e lipodistrofia no local de injeção. (Caramona et al., 2012)

### 1.1. Insulina ação rápida

Atualmente estão disponíveis três análogos de insulina de ação curta: insulina Aspártico, insulina Lispro e insulina Glulisina (Katzung et al., 2012).

Este tipo de insulina apresenta a vantagem de permitir repor os níveis de insulina pós-prandial fisiológicos devido ao seu rápido início de ação (25-35 minutos). É esse rápido início de ação que permite que este tipo de insulina seja administrado imediatamente antes ou depois da refeição, a sua grande vantagem (Tibaldi, 2012). A sua duração de ação raramente ultrapassa as 4-5 horas, reduzindo o risco de hipoglicémia pós-prandial (Katzung et al., 2012).

Estas insulinas são manipuladas por tecnologia recombinante. No caso da insulina Lispro os dois últimos aminoácidos do terminal carboxil da cadeia B trocaram de posição, ficando a prolina na posição B29 e a lisina na posição B28. A insulina

Aspártico ocorre por substituição do aminoácido prolina na posição B28 por ácido aspártico, que possui carga negativa. Por fim, a insulina Glulisina é formulada através da substituição da lisina na posição B3 por asparagina e da substituição do ácido glutâmico da posição B29 por uma lisina. Todas estas modificações vão dar origem a insulinas com baixa propensão para a auto-agregação, formando dímeros. É esta característica que vai permitir que sejam rapidamente absorvidas e que o seu máximo de ação ocorra passado aproximadamente 1h após administração subcutânea. (Brunton et al., 2011)

## **1.2. Insulina ação intermédia**

Consideram-se insulinas de ação intermédia quando o seu início de ação ocorre entre 1 a 2 horas após a administração, o seu efeito máximo entre as 4 e as 12 horas e uma duração de ação que se prolonga por mais de 16 horas. Fazem parte deste grupo a insulina com protamina neutra de Hagedorn (NPH) ou insulina isofânica e a insulina humana regular. (Caramona et al., 2012)

No caso da NPH, o seu início de ação ocorre aproximadamente após 2 a 5 horas após injeção subcutânea e a sua duração de ação é estimada em 4 a 12 horas. A NPH pode ser administrada com outros tipos de insulina, normalmente de ação rápida. (Katzung et al., 2012)

## **1.3. Insulina ação prolongada**

Existem dois tipos de insulina de ação prolongada: a insulina Glargina e a insulina Determir. (Caramona et al., 2012)

A insulina Glargina é uma insulina que não apresenta pico de ação, ou seja, mantém sempre uma concentração estável em circulação. É por isso indicado como substituta da insulina sérica basal. Este análogo de insulina é obtido através da ligação de duas moléculas de arginina ao terminal carboxil da cadeia B e por substituição do resíduo de glicina na posição A21 por uma asparagina. A insulina Glargina precipita após injeção subcutânea e as moléculas de insulina vão-se dissolvendo lentamente e sendo progressivamente libertadas na corrente sanguínea, obtendo-se assim um nível contínuo e baixo de insulina circulante. Esta insulina apresenta um início de ação lento

(1-1,5 horas) e mantem a sua atividade durante 11-24 horas, sendo por isso usualmente administrada apenas uma vez ao dia (Katzung et al., 2012).

A insulina Determir resulta da substituição da treonina terminal por ácido místico na posição B30. Esta substituição prolonga a biodisponibilidade da insulina por aumentar a auto-agregação da mesma no tecido subcutâneo. O seu início de ação é dose-dependente e ocorre aproximadamente 1 a 2 horas após administração, sendo que possui uma duração de ação superior a 12 horas. Na maior parte dos doentes é administrada duas vezes por dia (Katzung et al, 2012).

## 2. Antidiabéticos Orais

A terapêutica antidiabética oral utiliza-se nos doentes diagnosticados com DM2 nos quais a manutenção de uma terapêutica não farmacológica (restrição calórica e exercício físico) já não são suficientes para controlar os níveis de glucose no sangue. (Hays, Galassetti, & Coker, 2008)

Nestes casos o médico prescritor tem à sua disposição diversas subclasses de fármacos que atuam em diversos alvos-chave com mecanismos distintos. Os inibidores das  $\alpha$ -glucosidases atuam no trato gastrointestinal; as sulfonolureias e as glinidas atuam sobre as células  $\beta$  do pâncreas; as tiazolidinedionas atuam no fígado, músculo-esquelético e tecido adiposo; por fim as biguanidas exercem o seu efeito no fígado. (Figura 8). (Stumvoll, Goldstein, & Haeften, 2010)

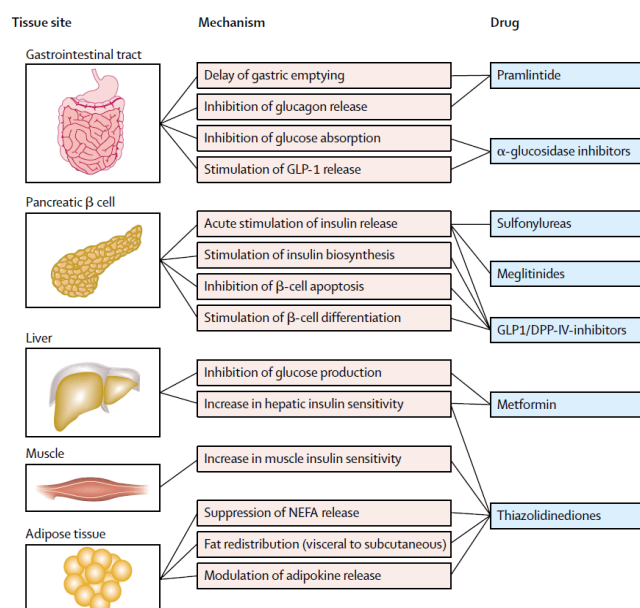


Figura 8: Tratamento farmacológico da hiperglicemia de acordo com o local de ação. Fonte: Stumvoll et al. (2005)

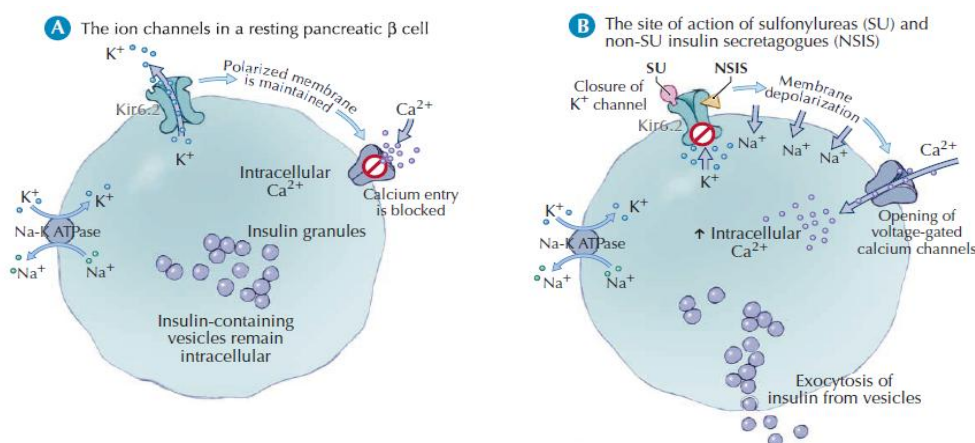
## 2.1. Sulfonilureias

As sulfonilureias de primeira geração (cloropropamida, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida) surgiram na segunda metade do século XIX. No entanto, atualmente as mais utilizadas são as de segunda geração (glipizida, glimepirida.), sendo estas mais seguras e mais potentes. (Inzucchi, 2002)

As sulfonilureias atuam através da ligação ao recetor de sulfonilureias presente na superfície das células  $\beta$  do pâncreas. Este recetor está acoplado a um canal de potássio sensível à ATP (trifosfato de adenosina) (kir6.2). A ligação da sulfonilureia a este complexo vai resultar no fecho dos canais de potássio dependentes de voltagem e promover uma despolarização na membrana celular, abrindo assim os canais de cálcio dependentes de voltagem. O influxo de cálcio para dentro das células  $\beta$  provoca a contração dos microtúbulos e a exocitose das vesículas contendo insulina. (Cheng & Fantus, 2005) As sulfonilureias permitem desta forma a libertação de insulina num limiar de glucose inferior ao normal. (Inzucchi, 2002)

Quando comparadas com o placebo, as sulfonilureias em monoterapia promovem uma redução da HbA1c de aproximadamente 1.0%-2.0%. (Stumvoll et al., 2010)

Estes fármacos são predominantemente metabolizadas no fígado e sofrem excreção renal. No entanto, alguns metabolitos são parcialmente ativos, pelo que se a função renal estiver comprometida, os metabolitos acumulados poderão ter um efeito hipoglicemiante (Figura 9). Um outro efeito adverso bastante frequente é o aumento do peso corporal (2 a 5 kg). (Cheng & Fantus, 2005)



**Figura 9:** As SU mimetizam a glucose no fecho dos canais de potássio-ATP (kir6.2) e estimulam a secreção de insulina Fonte: Cheng & Fantus (2005)

## 2.2. Glinidas

O mecanismo de ação dos fármacos desta subclasse é muito semelhante àquele das sulfonilureias: ocorre o fecho do canal de potássio-ATP, provocando a secreção dependente do cálcio de insulina. (Cheng & Fantus, 2005; Stumvoll et al., 2010) No entanto estas moléculas ligam-se ao recetor de sulfonilureias num local de ligação diferente e com uma cinética de ligação diferente. De facto, estes fármacos apresentam um início de ação mais rápido e um tempo de semivida mais curto, o que irá resultar numa estimulação mais breve da libertação de insulina. Ainda no que toca à farmacocinética, estes fármacos sofrem metabolização hepática através do sistema do citocromo P450, originando metabolitos inativos, eliminados por via renal. (Cheng & Fantus, 2005; Inzucchi, 2002)

Desta subclasse fazem parte dois fármacos: a nateglinida, um derivado da fenilalanina, e a repaglinida, um derivado do ácido benzoico (Inzucchi, 2002).

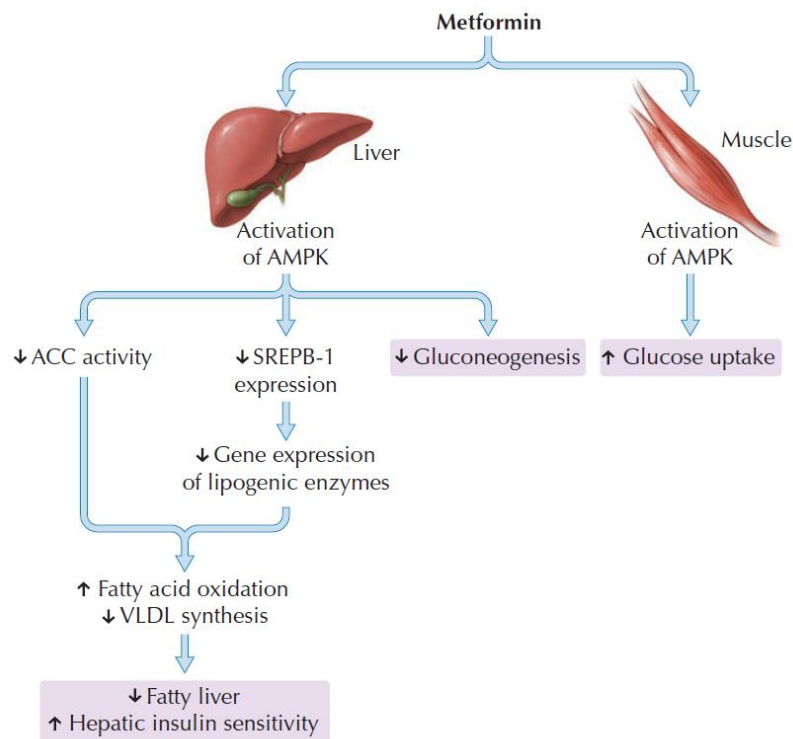
Os principais efeitos adversos são a hipoglicémia e o aumento de peso, mas em menor extensão do que nas sulfonilureias. Estes fármacos estão ainda contraindicados em doentes com insuficiência hepática grave e um ajuste de dose é requerido para doentes com insuficiência renal grave. No caso de o doente fazer terapêutica com um inibidor ou com um indutor do sistema CYP 3A4, os níveis de glucose devem ser monitorizados atentamente pois é o sistema responsável pela metabolização da repaglinida. Por outro lado, a nateglinida é metabolizada maioritariamente pelo sistema CYP 2C9. (Cheng & Fantus, 2005)

## 2.3. Biguanidas

Atualmente o único fármaco pertencente à classe das biguanidas em comercialização é a metformina. O mecanismo de ação da metformina passa por reduzir a gliconeogénese hepática, bem como, aumentar o *uptake* de glucose pelo músculo-esquelético (Figura 10). (Cheng & Fantus, 2005; Inzucchi, 2002)

A metformina ativa a proteína cinase adenosina monofosfato (AMPK) existente no fígado e músculo-esquelético. A ativação da AMPK hepática vai resultar na fosforilação e inibição da carboxilase acetil-coenzima A, que cataboliza o passo limitante da reação de lipogénese. Bloqueando a síntese de ácidos gordos, promove-se a oxidação dos mesmos. Esta ativação da AMPK hepática vai ainda diminuir a expressão

da *sterol-regulatory-element-binding-protein-1* (SREBP-1), um fator de transcrição implicado na patogênese da resistência à insulina, dislipidemia e diabetes, o que por sua vez irá diminuir a expressão gênica de enzimas lipogênicas, contribuindo assim para a redução da síntese de triglicéridos. (Cheng & Fantus, 2005)



**Figura 10:** Metformina ativa AMPK no fígado e músculo-esquelético de forma a aumentar o metabolismo lipídico e glicosídico na diabetes tipo 2. Fonte: Cheng & Fantus (2005)

Ensaios clínicos realizados demonstraram que a metformina é eficaz na redução da HbA1c na ordem dos 1.0-1.5%. Ao contrário de outros fármacos antihiperlipidêmicos, a metformina não provoca aumento de peso, podendo até em alguns casos contribuir para a perda de peso. Apresenta ainda a vantagem de melhorar o perfil lipídico do doente, nomeadamente, reduzindo os níveis de ácidos gordos, triglicéridos e colesterol LDL. A metformina está no entanto contraindicada em insuficiência cardíaca ou hepática moderada a grave e ainda em casos de insuficiência renal. (Cheng & Fantus, 2005)



#### **2.4. Inibidores das $\alpha$ -glucosidases**

A  $\alpha$ -glucosidase é uma enzima do epitélio do intestino delgado, cuja função é quebrar a ligação glicídica. Por inibição competitiva desta enzima, os fármacos desta classe vão atrasar a absorção de hidratos de carbono no intestino e atenuar o pico de glicose pós-prandial (Fazem parte desta classe o miglitol e a arcabose, sendo que apenas este último é comercializado em Portugal. Estes fármacos são excretados inalterados por via fecal. (Cheng & Fantus, 2005; Inzucchi, 2002)

A eficácia dos inibidores da  $\alpha$ -glucosidase na redução da HbA1c é inferior à de outros antihiperglicemiantes, sendo de aproximadamente 0.5-1%. As principais vantagens destes fármacos predem-se sobretudo com o facto de terem uma ação local no intestino, sendo os efeitos sistémicos muito reduzidos, e também por não estarem associados a crises de hipoglicémia nem a aumento do peso. Para além disso, promovem ligeiras reduções nos níveis de triglicéridos e nos níveis de glicémia pós-prandial. (Cheng & Fantus, 2005; Inzucchi, 2002)

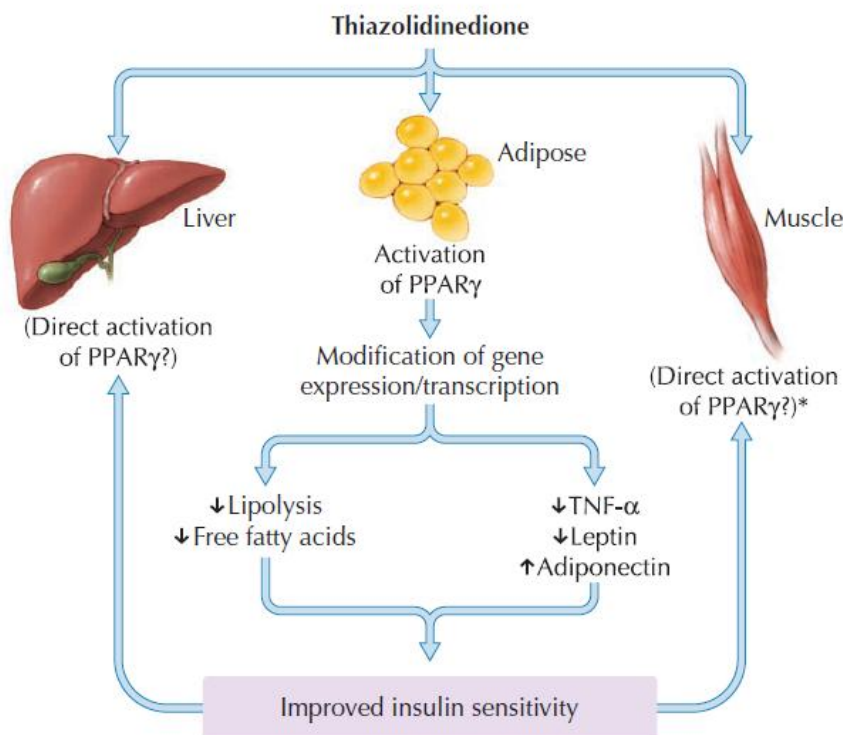
Os efeitos adversos desta classe incluem flatulência, diarreia, inchaço e desconforto abdominal. Os inibidores da  $\alpha$ -glicosidase estão contraindicados em doentes com síndrome do colón irritável, com insuficiência hepática grave e insuficiência renal grave. (Cheng & Fantus, 2005; Inzucchi, 2002)

#### **2.5. Tiazolidinedionas ou Glitazonas**

As tiazolidinedionas, também denominadas por Glitazonas, são uma classe de fármacos que não só aumentam a sensibilidade das células à insulina, reduzindo assim a glicémia, mas também aumentam a função vascular e melhoram a dislipidémia na DM2. A esta classe pertencem a pioglitazona e a rosiglitazona. (Chilcott, Tappenden, Jones, & Wight, 2001; Stumvoll et al., 2010)

Estes fármacos atuam através da ativação dos recetores PPAR $\gamma$  existentes no tecido adiposo e, desse modo, potenciam a diferenciação dos adipócitos e reduzem a lipólise. Por outro lado, as tiazolidinedionas reduzem a concentração de citocinas pró-inflamatórias circulantes que promovem a resistência à insulina (TNF $\alpha$ , IL-6, Leptina, Resistina) e aumentam a concentração de adiponectina circulante, que possui propriedades anti-inflamatórias e de sensibilização à insulina. Tudo isto irá contribuir para aumentar a sensibilidade à insulina, particularmente nos tecidos periféricos como o

músculo-esquelético. A diminuição dos níveis de glicose e ácidos gordos livres em circulação é ainda responsável pelo aumento da eficácia das células  $\beta$  pancreáticas, prolongando o seu tempo de vida e aumentando a sua resposta. A redução da HbA1c em doentes que fazem terapêutica com estes fármacos é de aproximadamente 0.5-1.4%. (Cheng & Fantus, 2005; Inzucchi, 2002)



**Figura 11:** Mecanismo de ação das tiazolidinedionas. Fonte: Cheng & Fantus (2005)

Adicionalmente, as tiazolidinedionas têm a capacidade de aumentar o colesterol HDL e de diminuir as concentrações de triglicéridos. No que toca aos seus efeitos cardiovasculares, as tiazolidinedionas promovem uma ligeira diminuição da pressão arterial, aumentam a fibrinólise (por diminuição dos níveis de inibidor da ativação do plasminogénio 1), melhoram a função endotelial e reduzem a excreção urinária de albumina. (Cheng & Fantus, 2005; Inzucchi, 2002)

Os efeitos adversos desta classe prendem-se com o aumento de peso, edema periférico (devido à retenção de fluidos), anemia (devido a hemodiluição), edema pulmonar e insuficiência cardíaca congestiva. As tiazolidinedionas estão contraindicadas em doentes com insuficiência hepática ou insuficiência cardíaca congestiva. (Cheng & Fantus, 2005; Inzucchi, 2002)

## **CAPÍTULO IV- Novas abordagens terapêuticas**

A DM é uma doença crônica, debilitante e dispendiosa que representa uma alta taxa de morbidade e de mortalidade. (Alonso-fernández, Mancera-romero, Mediavilla-bravo, & Comas-samper, 2015) Atualmente, devido à sua prevalência tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento, a DM é considerada uma pandemia global. (Cardoso, Nunes, Silva & Fonseca, 2015)

A metformina está indicada como terapêutica de primeira linha em pacientes com DM2. Contudo, quando os indivíduos iniciam esta terapêutica mas são incapazes de atingir os níveis de HbA1c pretendidos, no prazo de três meses, é recomendado a adição de um segundo agente antihiperglicêmico. (Hedrington & Davis, 2015)

Todavia, existem fatores a ter em conta na escolha dos fármacos de segunda e terceira linha, tais como, características de cada fármaco, particularmente, a sua eficácia hipoglicemiante, os riscos de hipoglicemia, os efeitos adversos mais comuns e o seu custo. (Calado & Nunes, 2015)

O rápido aumento da prevalência da DM, dificulta cada vez mais o adequado controlo glicémico destes doentes. (Buse et al., 2011) Apesar das múltiplas terapêuticas já existentes para a diabetes, hoje em dia muitos indivíduos não conseguem controlar adequadamente esta patologia, bem como as complicações a ela associadas, nomeadamente o risco de hipoglicemia e o aumento de peso. (Rosenstock, Reusch, Bush, Yang, & Stewart, 2009)

Entre as várias limitações atribuídas às terapêuticas tradicionais para o controlo da glicose no plasma, estão os mecanismos de ação dependentes da insulina, o que significa que estes agentes perdem eficácia ao longo do tempo. A secreção de insulina e a sensibilidade à insulina endógena também se vêm diminuídas. (Moses et al., 2014) Assim, devido a essas limitações, a identificação de novos alvos terapêuticos tem-se revelado uma necessidade constante. (Calado & Nunes, 2015) Existe um interesse em medicamentos hipoglicemiantes que atuem de forma independente da insulina e que para além do controlo da glicose, proporcionem uma melhor tolerabilidade, em comparação com os medicamentos tradicionais. (Moses et al., 2014)

## **1. Inibidores da dipeptidilpeptidase-4**

A dipeptidilpeptidase-4 (DPP-4) é uma glicoproteína transmembranar que cliva o dipéptido n-terminal a partir de proteínas com prolina ou alanina e é responsável pela degradação das incretinas, tais como, o GLP-1 e o GIP. (Zhong, Gong, Goud, Srinivasamaharaj, & Rajagopalan, 2015; Zhong, Maisseyeu, & Rajagopalan, 2015)

Os inibidores da DPP-4 são eficazes no controlo dos níveis glicémicos uma vez que, ao impedirem a inativação dos níveis de GLP-1 e GIP circulantes, permitem diminuir os picos de glucose pós-prandial através da diminuição dos níveis de glucagon e aumento da secreção de insulina mediada pela glucose. (Katzung et al., 2012)

Estes fármacos, ativos por via oral com uma biodisponibilidade na ordem dos 87%, sofrem metabolização hepática por ação do citocromo P450 (nomeadamente através das isoformas CYP3A4/5 e CYP2C8). A excreção ocorre por via renal e hepática, sendo a primeira a mais predominante. Devido às alterações na farmacocinética que ocorrem devido à insuficiência renal, nestes doentes é aconselhado que se realize um ajuste de dose destes fármacos. (Deacon, 2011; Pathak & Bridgeman, 2010) A sua concentração máxima é observada entre 1 a 2 horas após ingestão oral. (Ahren et al., 2005)

Os efeitos secundários prendem-se essencialmente com infeções do trato respiratório superior, nasofaringites e cefaleias. Mais raramente poderão ocorrer casos de infeções do trato urinário e reações alérgicas (anafilaxia, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson). Ao contrário das outras classes de ADO, os inibidores da DPP-4 não estão envolvidos no aumento de peso. (Deacon, 2011; Pathak & Bridgeman, 2010)

Desde que a FDA (Food and Drug Administration) aprovou os inibidores da DPP-4 para o tratamento da DM2, o interesse por esta nova classe terapêutica aumentou substancialmente. (Röhrborn, Wronkowitz, & Eckel, 2015) Além do potencial para melhorar as funções das células  $\beta$ , os inibidores da DPP-4 são geralmente bem tolerados e manifestam um baixo risco de hipoglicemia e de outros efeitos adversos. (Saisho, 2015)

Vários inibidores da DPP4 têm vindo a ser lançados no mercado, tais como a sitagliptina, a vildagliptina, a saxagliptina e mais recentemente a linagliptina e a alogliptina, aprovados desde 2011 e 2013, respetivamente. (Röhrborn et al., 2015; Shoombuatong et al., 2015)

### 1.1. Sitagliptina

A sitagliptina foi o primeiro inibidor da DPP-4 a ser aprovado, em 2006, para o tratamento de pacientes com DM2. (Dicker, 2011; Raz, Hanefeld, Xu, & Caria, 2006)

A dose diária de sitagliptina (Januvia®) recomendada são 100 mg, para promover o controlo dos níveis de glicose no plasma em monoterapia quando a terapêutica com metformina não é indicada, em associação com metformina e/ou sulfonilureias ou como adjuvante da insulina quando a dieta e o exercício não são suficientes para controlar a diabetes. (RCM Sitagliptina 25mg, EMA)

A sitagliptina é excretada maioritariamente pelos rins, sendo assim recomendado um ajuste da dose em pacientes que tenham insuficiência renal. (Bergman et al., 2007) Em doentes com história clínica de pancreatite, o seu uso está contraindicado. (Pathak & Bridgeman, 2010)

Um estudo realizado a 521 pacientes com idade entre 27 e os 76 anos avaliou a eficácia e a segurança da sitagliptina, em comparação com o placebo, em pacientes com DM2 que não viam os seus níveis de glicose controlados com dieta e exercício (HbA1c basal médio de 8,1%). Os pacientes foram randomizados para receber tratamento com placebo, com 100 mg ou 200 mg de sitagliptina uma vez por dia durante 18 semanas. Passadas 18 semanas, os níveis de HbA1c diminuíram significativamente com as 100 mg e as 200 mg de sitagliptina (-0,60% e -0,48%, respetivamente) comparativamente ao placebo. O mesmo se verificou nos níveis de glicose no plasma em jejum. Os efeitos adversos gastrointestinais e a hiperglicemia relatados, não foram significativamente diferentes entre os grupos e não observadas variações no peso dos indivíduos. (Raz et al., 2006)

Outro estudo com duração de 24 semanas, avaliou a eficácia clínica da sitagliptina (100 mg por dia) em combinação com pioglitazona (30 ou 45 mg por dia) em comparação com pioglitazona em monoterapia. Os 353 pacientes em estudo, foram randomizados e após 24 semanas verificou-se uma redução dos níveis de HbA1c de 0,85%, no grupo sitagliptina 100 mg com pioglitazona 30 mg, e 0,54% no grupo sitagliptina 100 mg com pioglitazona 45 mg. Em geral, a sitagliptina foi bem tolerada e em comparação com o placebo não apresentou maior risco de hipoglicemia. (Rosenstock, Brazg, Andryuk, Lu & Stein, 2006)

## **1.2. Vildagliptina**

A vildagliptina (Galvus<sup>®</sup>) está indicada como coadjuvante da dieta e do exercício físico, no tratamento da DM2 em adultos e pode ser utilizada em monoterapia ou em associação com metformina (50 mg duas vezes ao dia) e/ou sulfonilureia (50 mg uma vez ao dia), tiazolidinediona (50 mg duas vezes ao dia) ou insulina. (RCM Vildagliptina 50mg, EMA)

Tal como acontece com a sitagliptina, a vildagliptina é um dos inibidores mais potentes da DPP-4, ligando-se fortemente a esta e, consequentemente, provoca menos variações de glicemia. (Pan & Wang, 2013)

Na prática clínica, a vildagliptina tem vindo a ser eficaz na redução da HbA1c e mostrou ser uma opção terapêutica segura e eficaz no controlo da glicemia plasmática em diabéticos do tipo 2 com doença renal terminal. Este fármaco apresenta um baixo risco de hipoglicemia e não induz alterações no peso dos pacientes. (Mera et al., 2015; Pan & Wang, 2013)

Um estudo de 6 meses, duplo-cedo, foi realizado em 632 pacientes com DM2 (HbA1c base de 8,4%) para avaliar a eficácia e a segurança da vildagliptina em diferentes doses. Os pacientes foram randomizados para receber vildagliptina (50 mg por dia; 50 mg duas vezes por dia; ou 100 mg por dia), comparativamente com placebo. Ao fim de 6 meses, verificou-se que a vildagliptina reduziu a HbA1c entre 0,8% e 0,9%, em qualquer uma das doses, enquanto o placebo reduziu em cerca de 0,3%. A ocorrência de efeitos adversos foi idêntica entre os grupos de tratamento e não mas do que 1,2% dos pacientes relatou hipoglicemia leve. Relativamente ao peso, foram registadas pequenas diminuições entre os 0,3 e os 1,8 kg em todos os grupos. (Dejager, Razac, Foley, & Schweize, 2007)

Outro estudo, com a mesma duração do anterior, efetuado a 515 pacientes com DM2, que já faziam sulfonilureias em monoterapia, e apresentavam níveis de HbA1c entre 7,5% e 11%. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber vildagliptina (50 mg uma ou duas vezes por dia) ou placebo em combinação com glimepiride (4 mg por dia). Observou-se uma redução da HbA1c semelhante nos doentes que receberam 50 mg de vildagliptina uma ou duas vezes por dia (0,6% e 0,7%, respetivamente). A ocorrência de hipoglicemia foi baixa, mas um pouco mais elevada no grupo que recebeu 50 mg de vildagliptina duas vezes por dia (3,6%) do que no grupo que recebeu 50 mg de vildagliptina uma vez por dia (1,2%) ou placebo (0,6%). Os

efeitos adversos observados nos grupos tratados com 50 mg de vildagliptina, uma ou duas vezes por dia, e com placebo foi de 67,1%, 66,3% e 64,2%, respetivamente. (Garber et al., 2008)

### **1.3. Saxagliptina**

A saxagliptina foi aprovada na Europa em 2009 e está indicada no tratamento da DM2, em adultos, como adjuvante da terapia com metformina, quando ou em associação com outros fármacos, em pacientes que não atingem um adequado controlo da glicemia com dieta, exercício e metformina em monoterapia. (Neumiller, 2014; Saine et al., 2015)

A saxagliptina (Onglyza<sup>®</sup>) é metabolizada no fígado pelo citocromo P450 (CYP) 3A4/5, formando um metabolito ativo (5-hidroxi-saxagliptina), de seguida, é eliminada, juntamente com o metabolito, na urina. A dose diária indicada de saxagliptina é de 5 mg. Em indivíduos com doença renal moderada a grave é recomendado um ajuste da dose para 2,5 mg. O mesmo não acontece no caso em insuficientes hepáticos ligeiros a moderados, apesar da saxagliptina ser eliminada, em parte, por vi hepática, estes não requerem ajuste de dose. (Neumiller, 2014; RCM Saxagliptina 2,5mg, EMA)

Estudos indicam que este inibidor da DPP-4, melhora os níveis de glicose no plasma e é geralmente bem tolerado quando usado em monoterapia ou em associação com outros fármacos anti hiperglicémicos. (Toth, 2015)

Um estudo, duplo-cego, realizado durante 24 semanas a 743 pacientes com DM2 mal controlados com metformina, avaliou a eficácia da saxagliptina (2,5 mg, 5 mg ou 10 mg) comparativamente a um placebo. Após 24 semanas, a saxagliptina em associação com a metformina resultou em melhoria, estatisticamente significativas, dos níveis glicêmicos em comparação com o placebo. As diferentes doses de saxagliptina reduziram a HbA1c em 0.59%, 0.69% e 0.58% (2,5 mg, 5 mg ou 10 mg, respetivamente). (DeFronzo et al., 2009)

Outro estudo comparou a eficácia da saxagliptina adicionada a uma terapia com tiazolidinedionas, em doentes com DM2. Os pacientes foram randomizados para receber tratamento com 2,5 mg de saxagliptina, 5 mg de saxagliptina ou placebo, uma vez ao dia, durante 24 semanas. Após 24 semanas, as associações de saxagliptina (2,5 mg e 5 mg) com tiazolidinedionas, resultaram em reduções significativas da HbA1c (-0,66% e -

0,94%, respetivamente) em comparação com o placebo (-0,3%). A incidência de efeitos adversos foi similar em todos os grupos. (Hollander, Li, Allen, & Chen, 2015)

#### **1.4. Linagliptina**

A linagliptina (Trajenta<sup>®</sup>), bloqueia a degradação das incretinas no organismo e, quando os níveis de glicose no sangue são elevados, estimula a produção de mais insulina pelo pâncreas. Atua igualmente no fígado, reduzindo a glicose, aumentando os níveis de insulina e reduzindo os níveis da hormona glucagon. (EMA, 2012)

Este inibidor da DPP-4 é indicado no tratamento da DM2 em adultos e pode ser utilizado em monoterapia ou em associação com a metformina, em associação com uma sulfonilureia mais metformina ou em associação com a insulina. A sua forma farmacêutica é um comprimido de 5 mg que pode ser tomado a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos. (RCM Linagliptina 5mg, EMA)

Contrariamente ao que ocorre com outros inibidores da DPP-4, a linagliptina é predominantemente excretada, sem alterações, nas fezes. Assim, não existe necessidade em ajustar a dose em insuficientes renais, dado que os rins pouco contribuem para a eliminação global do fármaco. A ampla ligação às proteínas plasmáticas e o tempo de semivida prolongado tornam possível a sua administração uma vez ao dia. (Cao, Xiang, & Zhi-guang, 2015)

Um estudo, com dupla ocultação, realizado durante 24 semanas e controlado por placebo, avaliou a eficácia e segurança da linagliptina em monoterapia. Em doentes com um valor médio inicial de HbA1c de 8%, observou-se que a terapia com 5 mg de linagliptina, uma vez por dia, ofereceu uma melhoria significativa da HbA1c (alteração de -0,69% em comparação com o grupo placebo). Em comparação com o placebo, observou-se ainda uma melhoria significativa na glicemia plasmática em jejum e na glicemia pós-prandial de 2 horas. (Del Prato et al., 2011)

Tang et al. (2015) produziram um estudo a 535 pacientes com DM2, que não viam os seus níveis de glicemia controlados com insulina nem com os ADO tradicionais. Os pacientes foram randomizados para receber 50 mg de vildagliptina, 100 mg de sitagliptina ou 5 mg de linagliptina. Durante o estudo foram avaliados os índices de massa corporal dos indivíduos, bem como os níveis de HbA1c, de glicemia em jejum e pós-prandial e os efeitos adversos. No início do estudo, a média dos níveis de HbA1c rondava os 9,59% para o grupo vildagliptina, os 9,22% para o grupo sitagliptina) e os



9,58% para o grupo linagliptina. Após 12 semanas os resultados foram 8,16%, 8,26% e 8,56%, respetivamente. Inicialmente todos os indivíduos apresentavam valores idênticos de glicemia em jejum e glicemia pós-prandial. Contudo, após 12 semanas os níveis médios de glicemia em jejum nos grupos vildagliptina (7,31 mmol / L) e linagliptina (6,90 mmol / L) foram significativamente menores do que no grupo sitagliptina (8,02 mmol / L). Todos os grupos revelaram uma redução na glicemia pós-prandial, contudo no grupo linagliptina foi mais acentuada. Não se verificaram alterações no índice de massa corporal nem na pressão arterial e os valores de colesterol total e triglicéridos exibiram uma redução, contudo não significativa. Os efeitos adversos mais relatados foram hipoglicemia, efeitos a nível gastrointestinal, toxicidade renal e hepática, infeções e desconforto no peito, contudo sem interesse significativo.

Estas evidências clínicas mostraram que a linagliptina atesta ser eficaz e segura como adjuvante do tratamento da DM2.

### **1.5. Alogliptina**

A alogliptina (Vipidia<sup>®</sup>) é um inibidor da DDP-4, aprovado pela EMA (Agência Europeia do Medicamento) em Setembro de 2013 e está indicado como coadjuvante no tratamento da DM2 em adultos para melhorar o controlo dos níveis de glucose no sangue. (RCM Alogliptina 6,25 mg, EMA; Saisho, 2015)

A alogliptina é administrada por via oral, sendo rapidamente absorvida no intestino delgado e à semelhança de outros inibidores da DPP-4, é eliminada principalmente na urina (60-70%). A biodisponibilidade absoluta da alogliptina é aproximadamente 100% e atinge, em média, uma concentração plasmática máxima às 2 horas, com um tempo de semivida médio de 12-21 horas entre as várias doses (6,25-800 mg). (Dineen et al., 2014; Saisho, 2015) Pode ser usada em monoterapia ou em associação com outros medicamentos antidiabéticos, tais como metformina, sulfonilureias, tiazolidinedionas ou insulina. (Cada et al., 2013) A dose recomendada de alogliptina é de 25 mg uma vez por dia, devendo ser ajustada em doentes com insuficiência renal. (RCM Alogliptina 6,25 mg, EMA)

Um dos efeitos secundários mais frequentes associados à alogliptina é o prurido. Assim, está contraindicada em doentes já tenham tido uma reação alérgica grave a qualquer inibidor da DPP4. (EMA, 2013)

A segurança e a eficácia da alogliptina em monoterapia e em combinação com outras terapias para a DM2 foram avaliadas em vários ensaios clínicos. (Dineen et al., 2014)

Um estudo, realizado a 329 pacientes com DM2 desprovidos de qualquer terapêutica, com valores médios de HbA1c de 7,9%, teve como objetivo avaliar a eficácia da alogliptina em monoterapia. Os pacientes foram randomizados para receber, uma vez ao dia, tratamento com 12,5 mg de alogliptina, 25 mg de alogliptina ou placebo durante 26 semanas. Na semana 26, observou-se uma redução de -0,56% dos níveis de HbA1c no grupo tratado com 12,5 mg de alogliptina e -0,59% no grupo tratado com 25 mg de alogliptina, em comparação com a redução de 0,02% no grupo placebo ( $P < 0,001$ ). (Saisho, 2015)

Outro ensaio analisou os efeitos terapêuticos da alogliptina, em monoterapia, desta vez em pacientes com DM que faziam hemodialise. Todos os pacientes foram tratados com 6,25 mg de alogliptina, uma vez por dia. Passados 2 anos, depois do início do tratamento, os níveis de HbA1c e de albumina glicada diminuíram de 7,1% ( $\pm 0,2\%$ ) para 5,8% ( $\pm 1,6\%$ ) e de 22,5% ( $\pm 0,7\%$ ) para 19,6% ( $\pm 0,6\%$ ), respetivamente. (Nakamura et al., 2015)

Pratley et al., realizaram um estudo de 26 semanas, duplo-cego, controlado com um grupo placebo, com o objetivo de comparar a eficácia e segurança da associação entre alogliptina e metformina e de cada uma em monoterapia. Os indivíduos ( $n=784$ ) diagnosticados com DM2 foram randomizados e tratados com: placebo; 25 mg de alogliptina, uma vez por dia; 12,5 mg de alogliptina, duas vezes ao dia; 500 mg de metformina, duas vezes por dia; 1000 mg de metformina, duas vezes por dia; 12,5 mg de alogliptina / 500 mg metformina, duas vezes ao dia; ou a 12,5 mg de alogliptina / 1000 mg de metformina, duas vezes por dia. Observou-se uma redução de HbA1c significativamente maior nos grupos de associação do que os grupos em monoterapia correspondentes. Os grupos tratados com metformina, isoladamente ou em associação, registaram uma diminuição do peso corporal, enquanto o grupo que recebeu alogliptina permaneceu com o mesmo peso. Todas as terapias exibiram alguns casos de hipoglicemia, contudo, foram bem toleradas e apresentaram perfis de segurança semelhantes. (Dineen et al., 2014)

No quadro seguinte podemos observar as principais diferenças farmacocinéticas entre os inibidores da DPP-4, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina e alogliptina.

| Parâmetros   | Sitagliptina              | Saxagliptina            | Linagliptina                      | Alogliptina               |
|--|---------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| <b>Inibição máxima da DPP-4</b>                    | ≈ 97%                     | ≈ 80%                   | ≈ 80 a 90%                        | ≈ 90%                     |
| <b>Biodisponibilidade, oral</b>                    | 87%                       | 67%                     | 30%                               | 100%                      |
| <b>Tempo para atingir C<sub>máx</sub></b>          | 1 a 4 horas               | 2 horas<br>4 horas *    | 1 a 2 horas                       | 1,5 horas                 |
| <b>Volume distribuição</b>                         | 198L                      | 151L                    | 1,110L                            | 417L                      |
| <b>Ligação às proteínas plasmáticas</b>            | 38%                       | Desprezável             | 75 a 99%                          | 20%                       |
| <b>Semivida</b>                                    | 12,4 horas                | 2,5 horas<br>3,1 horas* | 12 horas                          | 21 horas                  |
| <b>Principal via de eliminação</b>                 | Renal na forma inalterada | Renal e hepática        | Enterohéptica na forma inalterada | Renal na forma inalterada |
| <b>Metabolitos ativos</b>                          | Não                       | Sim                     | Não                               | Sim                       |
| <b>Percentagem excretada na urina (inalterada)</b> | 79%                       | 24%<br>76% *            | 6%                                | 60 a 80%                  |

\* (metabolito ativo)

**Tabela 3:** Comparação entre os inibidores da DPP-4, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina e alogliptina.  
Adaptado de: Cada et al. (2013)

## 2. Análogos do *glucagon-like peptide-1*

Apesar da associação de múltiplos fármacos para o tratamento antecipado e combativo da DM2, o controlo dos níveis de glicemia no plasma, devido à perda progressiva da função das células  $\beta$  do pâncreas, continua a ser difícil. Uma das novas terapêuticas destinadas a combater este obstáculo, são os análogos do *glucagon-like peptide-1* (GLP-1). Uma vez que a obesidade e o risco de hipoglicemia são duas das principais condições da DM2, estes agentes análogos conferem uma mais-valia na medida em que melhoram o peso corporal destes diabéticos sem causar hipoglicemia. (Khoo, Rayner, Jones, & Horowitz, 2009)

O GLP-1 é conhecido pelo seu efeito hipoglicemiante. É uma hormona incretina (péptido natural regulador da glucose), libertada pelo intestino como resposta à ingestão de alimentos, que aumenta a estimulação de glucose e da secreção de insulina. (Baggio & Drucker, 2007)

Os análogos do GLP-1 permitem uma regulação dos níveis de glicemia uma vez que estimula a produção e secreção endógena de insulina e inibe a secreção de glucagon (hormona que regula o aumento da glucose no sangue). Além disso, uma vez que atuam no cérebro e no trato gastrointestinal, tornam-se benéficos na perda de peso dos indivíduos ao diminuírem o apetite e ao atrasarem o esvaziamento gástrico (Figura 6). (Velsen, Lamers, Blok, & Leendert, 2014)

### **2.1. Liraglutido**

O liraglutido (Victoza<sup>®</sup>) é um péptido análogo humano do GLP-1, produzido por tecnologia ADN recombinante de *Saccharomyces cerevisiae* e foi o primeiro análogo GLP-1 a ser comercializado em Portugal, apresentando uma semelhança de 97% com o GLP-1 endógeno humano. (Cardoso et al., 2015; RCM Liraglutido 6 mg/ml, EMA)

A ação do liraglutido dá-se pela ligação deste ao recetor GLP-1. Este recetor é também o alvo para o GLP-1 nativo, uma hormona incretina endógena que estimula a secreção de insulina, dependente de glucose, a partir das células  $\beta$  pancreáticas. O GLP-1 nativo é rapidamente degradado na circulação sanguínea pela DPP-4, resultando numa semivida muito curta. Em contra partida, o liraglutido apresenta uma resistência à ação degradadora desta enzima, o que o torna vantajoso. A sua ação prolongada, cerca de 24h, é consequência de uma autoassociação entre a ligação à albumina e a uma maior estabilidade sendo de administração única diária por via subcutânea. (Cardoso et al., 2015; RCM Liraglutido 6 mg/ml, EMA)

Os análogos GLP-1 são, atualmente, muito usados para tratar os indivíduos com DM2. Estes diminuem a secreção inadequada de glucagon e estimulam a secreção da insulina, pois conferem uma ação protetora das células  $\beta$ , reduzindo a sua apoptose e aumentando a proliferação das mesmas. Além disso, em monoterapia, têm a vantagem de causar um baixo risco de hipoglicemia. Quando a glicemia se encontra baixa o liraglutido diminui a secreção de insulina e não inviabiliza a secreção de glucagon. Inversamente, durante uma hiperglicemia, a secreção de insulina é estimulada e a

secreção de glucagon é inibida pelo GLP-1. (Cardoso et al., 2015; RCM Liraglutido 6 mg/ml, EMA)

Outra vantagem desta terapêutica deve-se à redução significativa do peso corporal relacionado com um esvaziamento gástrico lento e por uma redução do apetite. Sendo que estes fatores têm um grande impacto no aumento de adesão à terapêutica. (Kondo, Satoh, Osada & Terauchi, 2015; Miller, Nguyen, Hu, Lin, & Nguyen, 2014)

O liraglutido é administrado por via subcutânea, uma vez por dia, independentemente das refeições, o que não se verifica em muitas outras terapêuticas. Este pode ser usado em combinação com outros fármacos, à exceção dos inibidores da DPP-4 por ausência de nexo terapêutico, o que acaba por conferir um aumento do controlo da diabetes. (Cardoso et al., 2015; RCM Liraglutido 6 mg/ml, EMA)

Como acontece em todas as terapêuticas, podem surgir alguns efeitos adversos, pelo que em alguns casos pode ocorrer, particularmente, efeitos gastrointestinais severos, nomeadamente náuseas. Além disso há que ter em conta a ocorrência de cetoacidose diabética, após a mudança de terapêutica com insulina para o liraglutide, pelo que se deve proceder a uma pré-avaliação das células  $\beta$  antes da introdução do liraglutido. (Kondo, Satoh, Osada & Terauchi, 2015; RCM Liraglutido 6 mg/ml, EMA)

Num estudo, retrospectivo, efetuado por Yoshinobu et al. (Kondo, Satoh, Osada & Terauchi, 2015), foram analisados dados de indivíduos com DM2, cuja terapêutica com insulina foi substituída por liraglutido, inicialmente com uma dose de 0,3 mg por dia que posteriormente foi titulada até 0,9 mg por dia. O estudo, após 24 semanas, mostrou que houve uma melhoria dos níveis de glicose no plasma, uma redução significativa nos níveis de HbA1c e ainda um efeito positivo sobre a função das células  $\beta$ , apesar da dose limitada de liraglutide (0,9 mg / dia).

Outro ensaio clínico, realizado em pacientes com pouco controlo da dieta ou em pacientes que já faziam ADO, analisou o liraglutido em monoterapia durante 14 semanas. Neste estudo observou-se que 7% da população teve uma redução da HbA1c em comparação com o placebo, tendo-se ainda verificado uma diminuição da glicemia em jejum e no peso corporal dos indivíduos. Os melhores resultados foram notados em doses de 1,9 mg. (Vilboll et al., 2007)

Assim, o tratamento com liraglutido melhora a função das células  $\beta$  em doentes com DM2, permite um melhor controlo glicémico, possibilita uma redução no peso corporal, e, a longo prazo, atrasa a ocorrência de complicações associadas à doença, desempenhando, consequentemente, uma melhoria da quantidade e qualidade de vida

dos diabéticos. (Cardoso et al., 2015; Kondo, Satoh, Osada & Terauchi, 2015; Vilsboll et al., 2007)

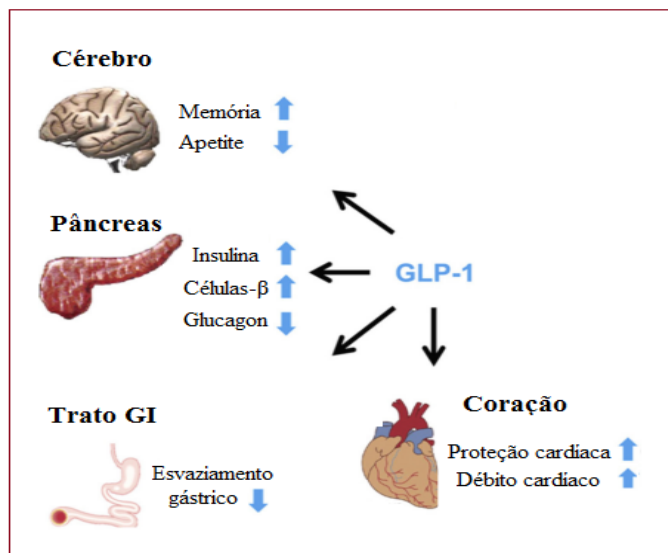


Figura 12: Funções biológicas do GLP-1. Adaptado de: Seino e Yabe (2011)

## 2.2. Exenatido

A primeira formulação de exenatido (Byetta<sup>®</sup>), introduzida no mercado em 2006, apresentava um tempo de meia-vida de 2 a 4 horas e uma duração de ação de cerca de 8 horas. As concentrações plasmáticas flutuantes do fármaco agravavam os efeitos adversos, tais como diarreia, indigestão e náusea. Assim, de modo a melhorar a eficácia e a segurança deste fármaco e aumentar a adesão do paciente ao tratamento, foi desenvolvido o exenatido de toma semanal (Bydureon<sup>®</sup>). (Deng, Qiu, Yang, & Chen, 2015)

O exenatido de toma semanal é um agonista do recetor do GLP-1 e o seu mecanismo de ação é mediado pelo AMP cíclico e/ou outras vias transmissoras intracelulares. (RCM Exenatido 2 mg, EMA) Este fármaco permite aumentar a proliferação de células  $\beta$  e reduzir a secreção de glucagon a partir das células pancreáticas. (Deng et al., 2015) Esta nova formulação de exenatido permite que as concentrações em estado estacionário sejam alcançadas em entre as 6 e as 10 semanas e fornece uma semivida média de 2 semanas. (Uccellatore, Genovese, Dicembrini, Mannucci, & Ceriello, 2015)

Como referido anteriormente, os análogos do GLP-1 conseguem manter a sua atividade biológica e são resistentes à degradação pela DPP-4. Além disso, os agonistas do GLP-1, como o exenatido, melhoram a secreção de insulina pós-prandial, diminuem a glucose em jejum e promovem a perda de peso, tendo um efeito hipoglicémico. (Deng et al., 2015; RCM Exenatido 2 mg, EMA)

O exenatido veio combater algumas falhas dos medicamentos antidiabéticos. Contudo, uma vez que estão disponíveis na prática clínica à relativamente pouco tempo, precisam de uma investigação mais aprofundada de forma a avaliar melhor a sua segurança e eficácia. (Deng et al., 2015)

Relativamente à forma farmacêutica, o exenatido está disponível na forma de um pó e solvente para a preparação de uma suspensão injetável e cada frasco contem 2 mg da substância ativa. Esta é libertada lentamente ao longo de algumas semanas após a sua injeção. (RCM Exenatido 2 mg, EMA)

Dois estudos randomizados observaram que a nova formulação de exenatido reduziu HbA1c em 1,6% e 1,9% após 24 e 30 semanas, respetivamente, em comparação com a primeira formulação de exenatido onde observaram uma diminuição de HbA1c de 0,9% e 1,5% no mesmo intervalo de tempo. A perda de peso foi semelhante em ambos os grupos. (Uccellatore et al., 2015)

Um estudo que durou 26 semanas, comparou em 912 pacientes com DM2, a eficácia e a segurança entre o liraglutido (1,8 mg) e a nova formulação de exenatido (2 mg). Observaram que ambos os fármacos melhoraram o controlo glicémico dos indivíduos e foram associados a uma perda de peso significativa. Contudo, as reduções na HbA1c e perda de peso foram superiores no grupo liraglutido do que no grupo exenatido (Figura 13). Relativamente aos efeitos adversos gastrointestinais, estes foram mais frequentes no grupo liraglutido. A incidência de hipoglicemia leve foi semelhante nos dois grupos. (Buse et al., 2012)

A partir dos estudos efetuados é possível concluir que tanto a nova formulação de exenatido como o liraglutido, proporcionam um melhor controlo dos níveis glicémicos nos doentes diabéticos, comparativamente ao exenatido administrado duas vezes por dia. (Uccellatore et al., 2015)

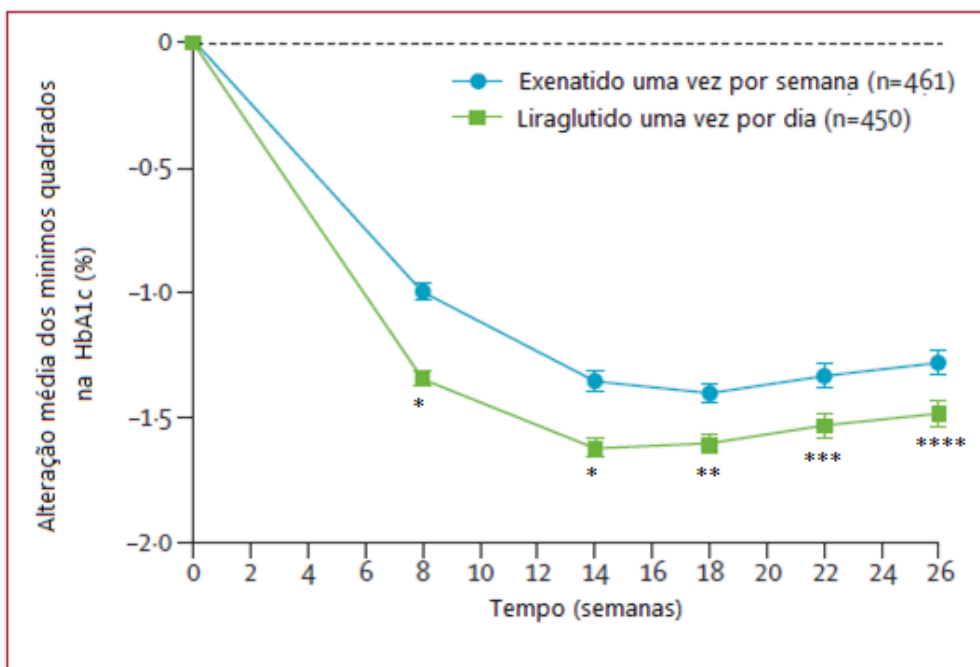


Figura 13: Alteração do controle glicêmico de ambos os grupos até à semana 26. (\* $p < 0,0001$ ; \*\* $p = 0,0005$ ; \*\*\* $p = 0,0012$ ; \*\*\*\* $p = 0,0018$ ). Adaptado de: Buse et al. (2012)

### 3. Insulinas de longa duração

Atualmente, estão a ser desenvolvidas novas insulinas com um perfil farmacocinético melhorado, incluindo uma ação biológica mais prolongada e consistente, com o objetivo de emendar algumas limitações das formulações mais antigas, tais como, preocupações relacionadas com as suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, hipoglicemia, ganho de peso e esquemas terapêuticos rígidos. Deste modo, pretende-se atingir um controlo glicémico mais previsível, menos riscos de hipoglicemia e maior flexibilidade de dosagem. (Vora et al., 2015)

#### 3.1. Insulina degludec

A insulina degludec (Tresiba®) é um análogo da insulina basal, produzida em *Saccharomyces cerevisiae* por tecnologia de ADN recombinante, com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas melhoradas, em comparação com a insulina glargina (duração de ação média de 20,5 horas). Apresenta uma semivida de 25 horas e



uma duração de ação superior a 42 horas, em estado estacionário (Figura 14). (RCM Insulina degludec 100 U/mL; Vora et al., 2015)

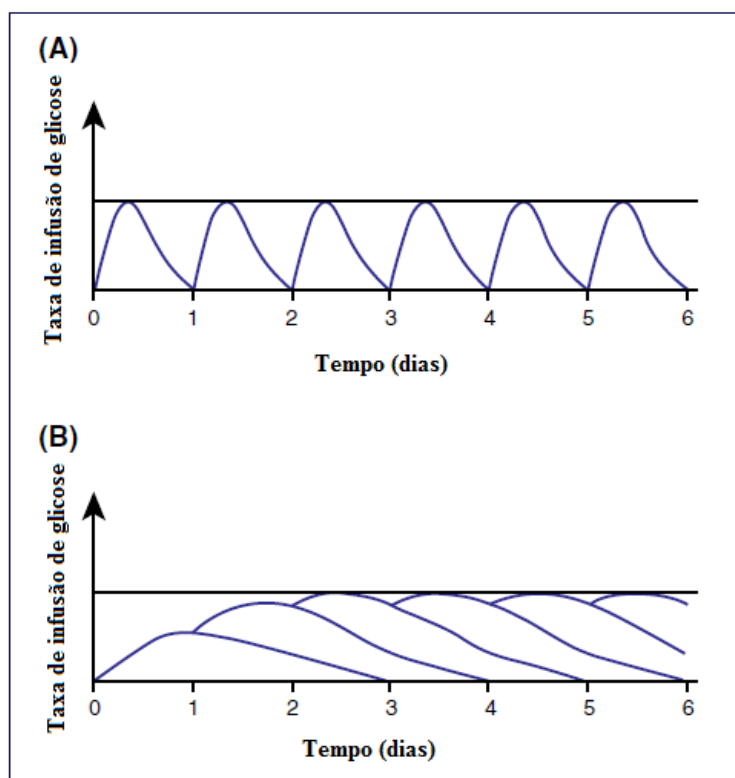
A insulina degludec está destinada para o tratamento da DM1 e DM2 em adultos e crianças entre 1 e 18 anos de idade, podendo ser administrada também em pacientes com insuficiência hepática ou renal. Está disponível como solução injetável num cartucho (100 unidades/ml) e numa caneta pré-cheia de 100 unidades/ml ou 200 unidades/ml. (EMA, 2015) (Vora et al., 2015)

No tratamento da DM1, a insulina degludec deve ser sempre administrada em associação com uma insulina de ação rápida, a qual é injetada às refeições e no tratamento da DM2, pode ser utilizada separadamente ou em associação com ADO, com medicamentos agonistas de recetores GLP-1 ou com insulinas de ação rápida às refeições. (EMA, 2015)

Vários estudos sugerem que a insulina degludec proporciona um melhor controlo glicémico e uma redução da hipoglicemia noturna mais notória, comparativamente a outros análogos da insulina de longa duração. (Thuillier, Alavi, & Kerlan, 2015) Após a injeção da insulina degludec, formam-se multi-hexâmeros solúveis e estáveis, que originam um reservatório de insulina no tecido subcutâneo. Os monómeros da insulina degludec separam-se gradualmente dos multi-hexâmeros, propiciando, assim, uma libertação lenta e contínua desta insulina na circulação. (Nakamura, Sakaguchi, So, & Nakajima, 2015)

Ensaio clínico realizados em pacientes com DM1 e DM2, evidenciaram que a insulina degludec apresenta uma eficácia semelhante à insulina glargina, com uma redução de 9% risco de hipoglicemia total e 26% no risco de hipoglicemia noturno, durante todo o período de tratamento, com uma redução de 16% e 32%, respetivamente, durante o período de manutenção. (Vora et al., 2015)

A insulina degludec veio melhorar a qualidade de vida dos doentes diabéticos e facultar a sua adesão à terapêutica, uma vez que alia o baixo risco de desenvolver hipoglicemia com a maleabilidade em injetar esta insulina a qualquer hora do dia, com um período aceitável entre injeções de 8-42 h, tornando-se assim mais cómoda. (Kalra & Gupta, 2015) Estas vantagens têm vindo a sugerir que a insulina degludec deve ser a insulina basal de primeira escolha. (Haahr & Heise, 2014)



**Figura 14:** Modelo conceitual demonstrando os perfis de ação da insulina basal administrada uma vez ao dia com duração de ação  $A \leq 24h$  e B substancialmente maior que 24h. Adaptado de: (Haahr & Heise, 2014)

### 3.2. Insulínia glargina

Atualmente, a insulina basal mais utilizada na terapêutica da diabetes é a insulina glargina 100 U/mL (IB-100), uma vez que apresenta um mecanismo de ação bem definido e um perfil terapêutico seguro e eficaz. No entanto, com o objetivo de minimizar o risco de hipoglicemia que esta insulina apresenta e de forma a otimizar o controlo glicémico dos doentes diabéticos, foi desenvolvida uma nova insulina glargina 300 U/mL (Toujeo®). (Bolli et al., 2015)

Este análogo da insulina humana foi desenvolvido para ter uma solubilidade reduzida a pH neutro, sendo completamente solúvel em pH. Após ser injetada no tecido subcutâneo, a solução ácida é neutralizada e origina um precipitado a partir do qual são constantemente libertadas pequenas quantidades de insulina glargina. (RCM Insulina glargina 300 U/mL)

A nova formulação da insulina glargina é uma insulina de longa duração aprovada para o controlo glicémico em adultos com DM1 e DM2. Ao contrario da IB-

100, que pode ser administrada em crianças a partir dos 2 anos, esta é contraindicada em crianças. Permite uma redução dos níveis glicêmicos, ao estimular a captação de glucose periférica e ao inibir a produção de glucose no fígado. (RCM Insulina glargina 300 U/mL; Toujeo, 2015)

A insulina glargina 300 U/mL (IB-300) é administrada uma vez ao dia, a qualquer altura do dia, (sempre à mesma hora) e contém três vezes mais insulina em 1 mL, comparativamente à insulina padrão IB-100. (RCM Insulina glargina 300 U/mL; Toujeo, 2015)

Dois estudos, duplo-cegos, cruzados e randomizados, conduzidos no Japão e na Europa, tiveram como objetivo comparar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da IB-300 e da IB-100, em pacientes com DM1. Para os estudos foram recrutados 18 participantes japoneses (com idade entre 20 e os 65 anos) e 24 europeus (com idade entre 18 e os 65 anos) com níveis de HbA1c  $\leq 9.0\%$ . Todos os participantes receberam doses únicas de IB-300 (0,4; 0,6 e 0,9 U/kg) e IB-100 (0,4 U/kg). Após cada dosagem, foi ainda realizada uma manutenção até às 36 horas do *clamp* euglicémico\*. As injeções subcutâneas da IB-300 exibiram perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos mais constantes e prolongados nos participantes japoneses e europeus, em comparação com a IB-100. Observou-se ainda que o efeito da IB-300 foi além das 24 horas (até 36 horas) em doses clinicamente relevantes. (Shiramoto et al., 2015) (\*fornece uma informação verdadeira e reproduzível sobre a ação da insulina)

Quando as doses de insulina transcendem as suas necessidades, podem ocasionar hipoglicemias no diabético. Estas representam as reações adversas mais frequentes desta terapêutica. Pode ainda desenvolver-se outros efeitos adversos tais como lipodistrofia no local da injeção, que retarda a absorção local de insulina, ou outras reações que incluem eritema, dor, prurido, erupções cutâneas, edema ou inflamação; perturbações visuais ou retinopatia; reações alergias autoimunes ou lesões neurológicas. (RCM Insulina glargina 300 U/mL)

#### **4. Insulina de ação ultrarrápida**

As insulinas de ação ultrarrápida têm um início de ação mais rápido e mais curto em comparação com as insulinas regulares, sendo usualmente administradas, apenas, antes ou logo após as refeições. Estas insulinas de ação rápida, para além de se tornem

mais práticas, registam menos episódios de hipoglicemia e parecem ser mais eficazes do que as insulinas regulares na redução da HbA1c. (Abramowicz, Zuccotti, & Pflomm, 2015)

Desde a descoberta da insulina, no início dos anos vinte do século passado, vários métodos de administração de insulina têm sido procurados. Os novos progressos tecnológicos tornaram possível a inalação de insulina pela boca até aos pulmões. Os pulmões são um órgão bastante vascularizado e permeável e permite, desta forma, que a insulina seja rapidamente absorvida e dispersa na circulação sistémica. (Nunes, 2014; White & Campbell, 2001)

#### **4.1. Insulina Inalada**

O ano de 1935 foi o ano em que foi falado pela primeira vez de insulina inalada. No entanto, devido a baixas expectativas relativamente à facilidade do seu uso, à baixa biodisponibilidade e à variabilidade de absorção não foi muito para além de uma simples ideia. (White & Campbell, 2001)

A insulina humana inalada, de ação ultrarrápida, (Afrezza®) é uma inovadora forma de administração, tratando-se de um pó de inalação da insulina humana regular recombinante. Esta nova terapêutica foi aprovada recentemente pela FDA, em Junho de 2014, para o tratamento de DM1 e DM2. (Miller et al., 2014) Contudo, em indivíduos com DM1 este tipo de insulina deve ser administrado juntamente com uma insulina de ação prolongada. (Abramowicz et al., 2015)

O seu modo de administração dá-se através da inalação num dispositivo onde o pó é transformado em aerossol e libertado no pulmão. (Miller et al., 2014) O acondicionamento faz-se através de cartuchos azuis ou verdes cujas doses são respetivamente de 4 ou 8 unidades de insulina. (Abramowicz et al., 2015)

Uma das vantagens desta insulina, é ser libertada no espaço alveolar que, para além de possuir uma vasta área, é uma superfície extremamente vascularizada e muito permeável, o que favorece a absorção nos capilares alveolares e posteriormente chega à circulação sistémica. (White & Campbell, 2001)



**Figura 15:** Dispositivo para administração de insulina inalada Fonte: Afrezza (2015)

Existem algumas limitações no que concerne ao uso da insulina inalada nomeadamente o seu uso em doentes com cetoacidose diabética, o uso dúbio em indivíduos fumadores, uma vez que não se aconselha o seu uso em indivíduos que fumam ou que pararam de fumar recentemente, num período inferior a seis meses. A segurança em crianças menores de 18 anos não é certa pelo que também não se deve administrar nesta faixa etária. (Afrezza, 2015)

A aprovação desta nova forma de administrar insulina baseou-se em dois ensaios clínicos. Um deles foi um estudo randomizado onde participaram 344 adultos com DM1 não controlado, onde se comparou a eficácia da insulina inalada com a insulina aspártico, sendo que ambas eram administradas concomitantemente com insulina basal. Pode-se observar que após 24 semanas, a redução média da HbA1c com insulina inalada não foi inferior à redução com a insulina aspártico, o que foi considerado uma ponte forte para a sua aprovação. (Abramowicz et al., 2015)

O segundo estudo incluiu 479 indivíduos com DM2 que recebiam tratamento com metformina ou outros dois ADO. De modo a serem incluídos no ensaio foram randomizados para a insulina inalada ou para placebo sendo que em ambos foram também administrados ADO. Percebeu-se que após 24 semanas os indivíduos que receberam insulina inalada tiveram uma maior redução na HbA1c comparativamente ao grupo placebo (-0,82% e -0,42%, respetivamente). Os efeitos adversos que ocorreram mais frequentemente com o uso deste antidiabético foram dor ou irritação na garganta, tosse e hipoglicemia. Sendo que a tosse foi o efeito que mais levou a suspensão do tratamento. (Abramowicz et al., 2015)

## **5. Inibidores do co transportador de sódio e glucose 2**

Tal como referido anteriormente, a DM2 ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente ou quando o organismo não consegue utilizar eficazmente a insulina produzida, levando a uma acumulação de glicose no sangue. (IDF, 2013; OND, 2014)

Os rins regulam a hemóstase da glicose através de três mecanismos distintos: através da liberação de glicose na circulação via gliconeogénese; através da captação de glicose a partir da circulação; e através da reabsorção de glicose para a circulação a partir da filtração glomerular. Destes três mecanismos, a reabsorção da glicose para a circulação parece contribuir para a hiperglicemia nos pacientes com DM2. (Ii, Smith, Everton, & Fellner, 2015)

Para o tratamento desta patologia foi aprovada, recentemente, pela FDA outra classe terapêutica, os inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT-2). Estes inibidores são proteínas que se localizam no túbulo proximal dos rins sendo responsáveis pela reabsorção de aproximadamente 90% da glucose que é filtrada através dos mesmos, por mecanismos independentes da insulina. (Ahmed, 2010; Miller et al., 2014)

A inibição dos SGLT2, leva ao aumento da excreção urinária de glucose (glicosúria) e, conseqüentemente, à diminuição da concentração da mesma no sangue. (Ahmed, 2010; Miller et al., 2014; Wilding, 2014) Esta excreção urinária de glucose tem o acréscimo de levar, também, a uma redução do peso corporal e pressão arterial nos doentes diabéticos visto que promove uma diurese osmótica leve e uma perda calórica líquida. (Wilding et al., 2015) Outro benefício associado aos inibidores do SGLT2 refere-se ao fato destes não perderem eficácia devido à resistência à insulina ou à insuficiente produção da mesma. (Ii et al., 2015)

A canagliflozina e dapagliflozina, são dois inibidores do SGLT2 que foram aprovados em mais de 30 países do mundo, incluindo os Estados Unidos e a União Europeia, para uso em pacientes com DM2. A administração destes agentes tem demonstrado ser eficaz no tratamento da hiperglicemia nos doentes diabéticos. (Ahmed, 2010; Stein et al., 2014)

Em maio de 2014, a Comissão Europeia autorizou a introdução no mercado de um novo inibidor do SGLT2, a empagliflozina (Jardiance), também para o tratamento da DM2 em adultos. (EMA, 2014)

Devido ao seu mecanismo de ação ser distinto de outras classes terapêuticas podem-se usar os inibidores dos SGLT2 em combinação com outros agentes antihiperlipemiantes. (Miller et al., 2014)

### **5.1. Canagliflozina**

Em 2013 a FDA aprovou o primeiro inibidor SGLT2, canagliflozina (Invokana<sup>®</sup>), indicado como adjuvante no controle glicêmico em pacientes adultos com DM2. (Miller et al., 2014)

Este medicamento está disponível sob a forma de comprimidos orais sendo que a dose inicial recomendada é de 100 mg uma vez por dia em jejum, podendo ser aumentada para 300 mg uma vez por dia. (Miller et al., 2014)

A canagliflozina pode ser utilizada em monoterapia quando o controle dos níveis de glicemia no sangue não é alcançado com recurso a bons hábitos alimentares e exercício físico ou quando os doentes não podem tomar metformina. Para além deste modo de utilização, pode também associar-se este fármaco a outros medicamentos antidiabéticos, incluindo insulina, mais uma vez, quando as medidas primárias para o controle glicêmico não são suficientes (EMA, 2013; RCM Canagliflozina 100 mg, EMA)

Em doentes cuja função renal está comprometida, deve ser evitada a terapêutica com canagliflozina, uma vez que a eficácia e a tolerabilidade desta dependem do bom funcionamento renal do doente diabético. A utilização da canagliflozina em pacientes com função renal moderadamente comprometida, deve ser limitada a 100 mg por dia. (EMA, 2013)

Um ensaio, duplo-cego, cuja amostra era de 584 doentes, comparou a eficácia do canagliflozina com um placebo e mostrou uma redução significativa de HbA1C usando o canagliflozina em doses de 100mg e 300mg comparativamente ao placebo. A ação da canagliflozina diminuiu a glicose no plasma em jejum, 2 horas pós-prandial, o peso corporal e a pressão sanguínea sistólica. Sendo que os efeitos adversos foram raros. (Miller et al., 2014)

Foram realizados mais estudos clínicos que indicavam, conformemente, que a canagliflozina está associada a reduções no peso corporal e pressão arterial em doentes diabéticos. (Devineni, Vaccaro, Polidori, Rusch, & Wajs, 2014)

Os efeitos adversos mais comuns associados à terapêutica com canagliflozina incluem infecções do trato urinário e infecções micóticas genitais (que correm com maior incidência no sexo feminino). Podem ocorrer ainda náuseas, insuficiência renal, hipercalémia e/ou hipoglicemia. A pancreatite é um efeito extremamente raro, com uma taxa de incidência de 2,7 por cada 1.000 doentes, por ano, tratados com canagliflozina. (Chowdhary, Kabbani, & Chhabra, 2015)

Um estudo comparou o tratamento entre canagliflozina e sitagliptina, e verificou que a canagliflozina aumentou a colonização vaginal de espécies *Candida* em 31% em relação aos 14% da sitagliptina, em mulheres com DM2. Relativamente aos efeitos adversos vulvovaginais observados, estes ocorreram tanto na canagliflozina como na sitagliptina, com valores de 10% e 3%, respetivamente. Nos pacientes tratados com canagliflozina, verificou-se ainda uma maior incidência de infecções do trato urinário, tal como sucedeu em estudos anteriores. (Rosiak, Grzeszczak, & Kosior, 2014)

## **5.2. Dapagliflozina**

Em Portugal encontra-se comercializado apenas um medicamento inibidor SGLT2, a dapagliflozina (Forxiga<sup>®</sup>). (Infomed, 2015) Este foi o segundo inibidor SGLT-2 aprovado pela FDA, cujo objetivo é auxiliar no controle glicêmico, aquando de uma dieta adequada e prática de exercício físico, em indivíduos adultos com DM2. (Miller et al., 2014)

O efeito da dapagliflozina verifica-se na melhoria dos níveis de glucose plasmática em jejum e no pós-prandial pela redução da reabsorção renal da glucose, conduzindo assim à excreção urinária da glucose. Esta excreção observa-se logo após a primeira dose, e mantém-se ao longo do intervalo de administração de 24 horas e durante o tratamento. A quantidade de glucose excretada pelo rim através deste mecanismo é dependente da concentração sanguínea de glucose e da taxa de filtração glomerular. A dapagliflozina atua independentemente da secreção de insulina e da ação da insulina. (RCM Dapagliflozina 5 mg, EMA)

A dose indicada de dapagliflozina por dia é de 10 mg em monoterapia ou em terapia de associação. (RCM Dapagliflozina 5 mg, EMA)

Um das limitações da dapagliflozina é o seu uso em doentes com insuficiência renal moderada, insuficiência renal grave, insuficiência hepática grave, ou seja, quando



o funcionamento renal está diminuído. Deste modo, deve ser avaliado o funcionamento renal do doente diabético antes de iniciar o tratamento com a dapagliflozina, sendo imprescindível que a mesma avaliação seja realizada periodicamente. A dapagliflozina também não deve ser iniciada em doentes com idade  $\geq 75$  anos idade. (Miller et al., 2014; RCM Dapagliflozina 5 mg, EMA)

A dapagliflozina tem vindo a ser estudada tanto em monoterapia como em associação com outras terapias para a DM2, incluindo a metformina, pioglitazona, glimepirida, sitagliptina, e insulina. (Miller et al., 2014)

Num ensaio que incluiu 485 indivíduos com DM2, não controlada e sem tratamento prévio, a dapagliflozina foi usada em monoterapia em doses de 5 mg ou 10 mg uma vez ao dia. Para concluir sobre o seu efeito foi também usado um placebo. Os valores médios iniciais de HbA1c eram, 7,8% e 8,0% para a dapagliflozina de 5mg e 10mg, respetivamente e 7,8% para placebo. Passado 24 semanas, as reduções médias de ponto percentual em HbA1c foram -0,2 para o placebo em comparação com -0,8 e -0,9 para dapagliflozina 5 mg e 10 mg, respetivamente. A diferença entre a dose de 10 mg de dapagliflozina e a dose de placebo foi estatisticamente significativa ( $P < 0,0001$ ). (Ii et al., 2015)

Outra vantagem que tem vindo a ser observada em vários ensaios clínicos com dapagliflozina é a perda de peso. Num ensaio de 24 semanas, a dapagliflozina 10 mg, utilizada em associação com a pioglitazona, conhecida por contribuir para o ganho de peso, resultou numa perda de -0,14 kg, em comparação com 1,64 kg ganhos de peso com a pioglitazona em monoterapia. (Salvo, Brooks, & Thacker, 2014)

Contudo, alguns estudos sugerem que a glicosúria induzida pelos inibidores de SGLT2 aumenta o risco dos pacientes desenvolverem infeções genitais ou infeções do trato urinário. No entanto, ainda não foi estabelecida uma relação entre a dose de inibidores de SGLT2 e a ocorrência destas infeções. Assim, o papel da glicosúria como sendo um fator causal para estas infeções ainda não foi totalmente esclarecido. (Geerlings, Fonseca, Castro-diaz, & List, 2014) Também há registo de um possível aumento do risco de cancro da bexiga em pacientes tratados com dapagliflozina. Desta forma, o tratamento com este medicamento deve ser evitado em pacientes com historia clínica desta patologia. (Mikhail, 2014)

### **5.3. Empagliflozina**

À semelhança dos medicamentos referidos a cima, a empagliflozina (Jardiance®) foi o terceiro inibidor SGLT-2 a receber aprovação da FDA para o tratamento do DM2, como adjuvante de uma dieta adequada e exercício físico ou como complemento de outra terapêutica antihiperglicemiante. (Hedrington & Davis, 2015; Miller et al., 2014)

A sua forma de administração é um comprimido de 10 mg, cuja dose pode ser aumentada para 25 mg, se necessário, ou diminuída, por exemplo, quando é utilizada em associação com insulina ou medicamentos que levam à produção de insulina pelo organismo, prevenindo o risco de hipoglicemia. A toma deve ser realizada uma vez ao dia e de manhã, não sendo influenciada por alimentos. (EMA, 2014a; Miller et al., 2014) O valor máximo de concentração plasmática da empagliflozina é atingido 1,5 horas após a sua administração. (Li et al., 2015)

A empagliflozina está associada ao aparecimento de alguns efeitos secundários, nomeadamente, desidratação, infeções vaginais por leveduras (odor vaginal, corrimento branco ou amarelado e/ou comichão fazem parte dos sintomas), infeções do pénis por leveduras (caracterizadas por comichão, vermelhidão ou inchaço do pénis, erupção cutânea, odor desagradável e/ou dor) ou outras infeções genitais. (Jardiance, 2015) Contudo, um dos efeitos secundários mais frequentes associado a este medicamento é a hipoglicemia, podendo afetar 1 em cada 10 pessoas, ou mais. Este efeito adverso ocorre quando se associa a toma de empagliflozina com uma sulfonilureia ou com uma insulina. (EMA, 2014a)

Relativamente à associação de empagliflozina com outros medicamentos antidiabéticos, esta tem por norma poucos efeitos secundários. (Ndefo, Anidiobi, Basheer, & Eaton, 2015)

Num estudo pré-clínico realizado por Grempler et al., a empagliflozina teve uma seletividade 2500 vezes superior para o SGLT2 do que para o SGLT1, em comparação com a dapagliflozina (mais de 1200 vezes) e com a canagliflozina (mais do que 250 vezes). (Ndefo et al., 2015)

Tal como acontece com a canagliflozina e a dapagliflozina, a empagliflozina depende do bom funcionamento dos rins para ter efeito. Desta forma, o tratamento com este medicamento não é recomendado em doentes que sofrem de insuficiência renal moderada ou grave ou com idade superior a 85 anos. (EMA, 2014a)

Para além dos benefícios referidos a cima, alguns estudos sugerem que a empagliflozina possa ainda desempenhar um papel fundamental na prevenção de outras doenças.

Um estudo recente publicado no “New England Journal of Medicine” sugere que a utilização a longo prazo de empagliflozina possa contribuir na redução do risco cardiovascular. (Grant, 2015) Fitchett et al. (2015) realizaram um estudo a mais de 7000 indivíduos, randomizados para 10 ou 25 mg de empagliflozina ou placebo (para além do tratamento padrão) e foram acompanhados por um período médio de 3 anos. Em comparação com o placebo, a empagliflozina demonstrou ter um risco significativamente menor de morte por causas cardiovasculares, de morte por qualquer causa e um menor risco de hospitalização por insuficiência cardíaca. Ao longo do estudo, também foi possível verificar que a empagliflozina, em comparação com o placebo, foi associada a pequenas reduções de peso, redução dos níveis de ácido úrico e redução da pressão arterial. Contudo, foi relatada uma maior percentagem de casos com infeções genitais no grupo tratado com este medicamento. As percentagens de doentes com cetoacidose diabética, depleção de volume, eventos tromboembólicos e fratura óssea foram baixas e idênticas entre os grupos da empagliflozina e o grupo placebo.

Apesar não serem relatadas vantagens terapêuticas na utilização de um inibidor de SGLT2 face a outro, a empagliflozina mostra uma diminuição da incidência de infeções micóticas genitais tanto em homens como em mulheres, em comparação a outros inibidores de SGLT2, o que pode tornar este medicamento preferível, em situações específicas. (Ndefo et al., 2015)

Em Julho deste ano, o Infarmed advertiu os profissionais de saúde para o risco de cetoacidose diabética em doentes em tratamento com inibidores do SGLT2, nomeadamente canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina. O mesmo foi verificado em terapias de dose fixa entre estes e a metformina. Doentes tratados com estes inibidores do SGLT-2 apresentavam casos graves de cetoacidose diabética, alguns apresentando risco de vida. (AstraZeneca,Boehringer-Ingelheim,Janssen-Cilag, 2015)

Nos pacientes em tratamento com inibidores do SGLT2 devem ser observados quaisquer sinais de cetoacidose e se apresentarem sintomas como dificuldade respiratória, náuseas, vômitos, dor abdominal, confusão, fadiga incomum ou sonolência devem ser encaminhados imediatamente para o seu médico. (Li et al., 2015) Em caso de

suspeita de cetoacidose, o tratamento com os inibidores do SGLT2 deve ser imediatamente interrompido. (AstraZeneca,Boehringer-Ingelheim,Janssen-Cilag, 2015)

Apesar dos seus riscos, os inibidores de SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina) continuam a representar opções atraentes no tratamento da DM2, pois permitem melhorias no controlo glicémico destes doentes, através do aumento da excreção de glicose na urina. (Li et al., 2015)

| Vantagens  | Desvantagens  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Melhorias significativas no controle glicêmico a longo prazo</li><li>• Reduções clinicamente significativas no peso corporal</li><li>• Reduções clinicamente significativas na pressão arterial</li><li>• Mecanismo de ação independente da insulina</li><li>• Melhorias na sensibilidade à insulina e função das células <math>\beta</math></li><li>• Geralmente seguros e bem tolerados</li><li>• Baixo risco de hipoglicemia</li><li>• Podem ser usados como monoterapia ou em associação com outros antidiabéticos, incluindo a insulina</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Aumento da incidência, leve a moderada, de infeções micóticas genitais e do trato urinário</li><li>• Maior incidência de efeitos adversos relacionados com diurese osmótica</li><li>• Aumento da incidência de efeitos adversos relacionados com depleção de volume em pacientes idosos</li><li>• Aumento dos níveis de LDL-C</li></ul> |

**Tabela 4:** Vantagens e desvantagens do uso de inibidores SGLT2 para melhorar o controlo glicêmico em pacientes com DM2. Adaptado de: Wilding (2014)

## 6. Associações de doses fixas entre classes terapêuticas

A DM é uma doença progressiva e, na maior parte dos casos, o tratamento com um único medicamento hipoglicemiante só é eficaz na fase inicial da doença, não fornecendo assim o controlo glicémico adequado. Assim, quando os ADO em

monoterapia não controlam eficazmente a glicemia, as diretrizes recomendam uma terapia de reforço com um regime terapêutico combinado. (Gadzhanova, Gillies, Roughead, & Zuo, 2011; Lavernia et al., 2015)

No entanto, a combinação de medicamentos, em separado, pode diminuir a adesão dos doentes à terapêutica e aumentar o risco de erros de medicação. (Gadzhanova et al., 2011)

As associações de doses fixas entre classes terapêuticas vieram simplificar os regimes de tratamento dos diabéticos e são particularmente importantes para os pacientes que tomam vários medicamentos, pois permitem uma melhor adesão à terapêutica. (Fleming, Fleming, & Davis, 2015; Lavernia et al., 2015)

Atualmente, existem no mercado vários fármacos que combinam duas classes terapêuticas para o tratamento da diabetes, tais como canagliflozina / metformina (Vokanamet<sup>®</sup>), dapagliflozina / metformina (Xigduo<sup>®</sup>), empagliflozina / metformina (Synjardy<sup>®</sup>) e insulina degludec / liraglutido (Xultophy<sup>®</sup>).

### **6.1. Canagliflozina / Metmorfina**

A canagliflozin / metformina (Vokanamet<sup>®</sup>) é uma das mais recentes associações terapêuticas disponíveis para o tratamento da DM2 em adultos. A canagliflozina é um inibidor do SGLT2 que leva à eliminação de mais glucose através da urina e, desta forma, reduz os níveis de glucose no sangue e a metformina atua inibindo a produção de glucose e reduzindo a sua absorção no intestino. (EMA, 2014b) (Fleming et al., 2015)

A canagliflozina / metformina está disponível sob a forma de comprimidos em diversas dosagens (50/850 mg, 150/850 mg, 50/1000 mg e 150/1000 mg). A dose máxima recomendada são 300 mg para a canagliflozina e 2000 mg para a metformina, por dia. De forma a diminuir a incidência de efeitos secundários a nível gastrointestinal observados na metformina, os doentes devem ser orientados para que a toma desta medicação seja realizada duas vezes ao dia, após refeição. (Fleming et al., 2015)

Atualmente, ainda não existem estudos clínicos que envolvam comparações diretas entre indivíduos a tomar as doses fixas de canagliflozina / metformina. Contudo, existem estudos realizados em indivíduos que já tomavam metmorfina e foram submetidos a uma terapia suplementar com canagliflozina. (Fleming et al., 2015)

Um estudo realizado em pacientes com DM2, que não viam os seus níveis glicêmicos estáveis apenas com metformina (HbA1c entre 7.0% – 9.5%) foram randomizados para receber tratamento com 100 mg ou 300 mg de canagliflozin ou glimepiride. Após 52 semanas a redução dos níveis de HbA1c no grupo canagliflozina 100 mg não foi muito diferente do grupo da glimepirida (-0,11% e -0,09%, respetivamente), contudo o grupo canagliflozina 300 mg foi superior ao grupo da glimepirida, com uma redução de -0,22% comparativamente à redução de -0,02 da glimepirida. Os efeitos adversos graves foram mais frequentes nos pacientes tratados com glimepirida do que em ambos os grupos tratados com canagliflozina. No entanto, nas 100 mg e 300 mg de canagliflozina, em comparação com a glimepirida, registaram taxas significativamente maiores de infeções micóticas (nas mulheres: 11% e 14% para as 100 e 300 mg de canagliflozina, respetivamente, contra 2% da glimepirida; nos homens: 7% e 8%, respetivamente, contra 1%), infeções do trato urinário (6% para ambas as doses de canagliflozina em comparação com 5% da glimepirida) e eventos relacionados com diurese osmótica. (Rosiak et al., 2014)

Relativamente às contraindicações do tratamento que associa a canagliflozina e a metformina, estas são as mesmas atribuídas a ambas as substâncias ativas. Deste modo, o uso desta terapêutica está contraindicado em doentes com complicações perigosas da diabetes, doentes com compromisso renal moderado ou grave, doentes com insuficiência cardíaca ou respiratória e doentes que sofrem de compromisso hepático, alcoolismo ou intoxicação alcoólica. (RCM Canagliflozina/metformina 50 mg/850 mg, CE) (EMA, 2014b)

A metformina é responsável por efeitos secundários gastrointestinais e risco de acidose láctica. A acidose láctica associada à metformina trata-se de um efeito raro, contudo pode dar origem a complicações graves que põem em risco a vida do doente. Assim, deve ser diagnosticada em todos os doentes que façam terapia com metformina. (Figueiredo, Santos, Matos, Rosário & Esteves, 2014)

A associação canagliflozina / metformina pode ser considerada como uma terapia inicial em diabéticos, sem outros problemas associados, e que apresentem uma HbA1c de, pelo menos, 7,5%, caso o objetivo corrigir prontamente esse valor ou pode ser ainda ponderada como terapia inicial em populações idosas, com comorbidades associadas ou com baixa esperança de vida, se os valores de HbA1c forem de pelo menos 9%. Quando o tratamento com metformina não atinge os alvos terapêuticos

pretendidos no espaço de 3 meses, esta associação também é viável. (Fleming et al., 2015)

## **6.2. Dapagliflozina / Metformina**

Em 2014, a AstraZeneca anunciou que a FDA aprovou a dapagliflozina / metformina (Xigduo®) indicado para o tratamento de adultos com DM2. (AstraZeneca, 2015)

A associação destes agentes permite um controlo dos níveis de glicose no sangue. A dapagliflozina é um inibidor do SGLT2, que reduz a hiperglicemia, aumentando a excreção de glicose pela urina, enquanto a metformina exerce a sua ação através da inibição da gliconeogénese hepática e pelo aumento da ação da insulina em determinados órgãos. (Cho et al., 2015; Ji et al., 2014)

Um estudo utilizou a dapagliflozina 5 mg, duas vezes ao dia, como adjuvante da metformina, onde se observou uma diminuição dos níveis de HbA1c em 0,65% após 16 semanas, em comparação com uma redução de 0,30% do placebo (tratamento simulado) com a metformina. (EMA, 2014c)

A dapagliflozina / metformina é contraindicada em doentes com cetoacidose diabética, com insuficiência renal moderada a grave, com função hepática reduzida ou em doentes alcoólicos. (Astrazeneca, 2015; EMA, 2014c)

Uma das complicações mais graves associadas a esta terapêutica combinada, é a acidose láctica. Apesar dos seus episódios serem raros, alguns estudos sugerem que possa estar relacionada com a acumulação de metformina. O início da acidose láctica é sutil e podem surgir sintomas como mal-estar, mialgias, desconforto respiratório, aumentando a sonolência e desconforto abdominal. (Nye & Herrington, 2011) (Astrazeneca, 2015)

A dapagliflozina / metformina pode ser utilizada como segunda linha no tratamento da DM2, associando os benefícios dos dois medicamentos sem aumentar a dosagem de cada um. A combinação dos mecanismos de ação de ambas as substâncias ativas, não só complementa o tratamento, como associa uma melhor adesão do doente à terapêutica com um melhor controlo glicémico. (Astrazeneca, 2014)

### **6.3. Empagliflozina / Metformina**

Em Maio deste ano, a Comissão Europeia consentiu uma Autorização de Introdução no Mercado, em toda a União Europeia, para o medicamento empagliflozina / metformina (Synjardy<sup>®</sup>). (Boehringer-Ingelheim, 2015)

A empagliflozina / metformina é utilizado como adjuvante de uma alimentação saudável e prática de exercício físico no tratamento da DM2 em adultos. Esta terapêutica é indicada quando a monoterapia com empagliflozina ou metformina não é suficiente no controlo glicémico, ou quando ambas as terapias já são feitas pelo doente. (Medscape, 2015)

O Synjardy encontra-se disponível na forma de comprimidos contendo 5 ou 12,5 mg de empagliflozina com 850 ou 1000 mg de metformina e é recomendada a toma de um comprimido duas vezes por dia. (EMA, 2015)

Um estudo randomizado de 12 semanas, duplo-cego, envolveu 495 participantes que faziam terapêutica com metformina (com valores de HbA1c de 6,5% a 9%) ou metformina associada a outro ADO (com valores de HbA1c entre 7% e 10%). No estudo, os indivíduos foram tratados com placebo ou empagliflozina (de 1, 5, 10, 25 ou 50 mg). No geral o estudo revelou que, em comparação com o placebo, a associação empagliflozina / metformina administrada uma vez ao dia, resultou em diminuições significativas de HbA1c e peso corporal dos indivíduos. As maiores reduções foram observadas nas dosagens de 10, 25 e 50 mg de empagliflozina, com diminuição dos valores de HbA1c de -0,56, -0,55, e -0,9, respetivamente ( $P < 0,0001$ ). Relativamente aos efeitos adversos, estes foram mínimos, tendo sido relatadas infeções do trato urinário em 14 indivíduos (4% da população em estudo), sobretudo no sexo feminino. (Ndefo et al., 2015)

Os efeitos secundários mais frequentes associados a esta terapêutica são hipoglicemia (quando o medicamento é tomado com sulfonilureias ou insulina), infeções do trato urinário ou dos genitais e aumento da micção. Em relação às suas contra-indicações, estas são iguais às descritas nas associações referidas em cima (EMA, 2015)



#### **6.4. Insulina Degludec / Liraglutido**

Uma das novas associações terapêuticas no tratamento da DM2 é a insulina degludec / liraglutido (Xultophy<sup>®</sup>), que associa os efeitos complementares de ambas as substâncias ativas para atingir o controlo glicémico. (Buse et al., 2014) Ambas são produzidas por bactérias nas quais foi inserido um gene (ADN), por um método conhecido como “tecnologia de ADN recombinante”. A insulina degludec, possui uma longa duração de ação e mimetiza a insulina produzida de forma natural, permitindo assim que a glucose entre nas células a partir da corrente sanguínea. (EMA, 2014d) O liraglutido é um análogo humano de GLP-1 que potencia a secreção de insulina do próprio organismo, melhora os níveis de HbA1c, reduz os níveis de glucose pós-prandial e aumenta a saciedade. (Krasner, Ido, Ruderman, & Cacicedo, 2014)

A insulina degludec / liraglutido está disponível na forma de canetas pré-cheias descartáveis e é administrado via injetável sob a coxa, da parte superior do braço ou do abdómen, uma vez por dia, de preferência à mesma hora todos os dias e independentemente das refeições. A dose deve ser ajustada para cada doente e os níveis de glucose no sangue do doente devem ser vigiados periodicamente, para se chegar à dose mínima eficaz. (EMA, 2014d) (Rodbard et al., n.d.)

Num estudo de 26 semanas, duplo-cego, 413 pacientes com DM2, cujo nível de glucose no sangue não era adequadamente controlado por uma associação de insulina e metformina (com ou sem outros ADO), foram randomizados para receber tratamento com a associação insulina degludec / liraglutido com metformina, uma vez por dia, ou insulina degludec com metformina. A HbA1c média no início do estudo era de 8,7 % no grupo de associação insulina degludec / liraglutido, tendo diminuído para 6,9 % após as 26 semanas de tratamento. No grupo da insulina degludec, os valores de HbA1c baixaram de 8,8 % para 8,0%. A associação insulina degludec / liraglutido também esteve associada com uma redução significativa no peso corporal. (Buse et al., 2014)

O risco de hipoglicemia desta terapêutica é inferior ou igual ao observado na terapêutica com insulina degludec e apresenta menos efeitos secundários gastrointestinais, particularmente no que se refere a náuseas, em comparação com o liraglutido. Portanto, a insulina degludec / liraglutido oferece aos pacientes uma opção simples no tratamento da DM2. (Vora et al., 2015)



## CAPÍTULO V – Conclusão

A DM é uma doença crónica, com diversas causas e origens, sendo caracterizada por elevadas concentrações de glicose no sangue, levando a um estado de hiperglicemia. Este acréscimo da glicemia está associado a uma ausente ou inadequada secreção de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas. A adoção de hábitos saudáveis, como alimentação equilibrada e a prática de exercício, devem ser a primeira medida a tomar para o controlo desta patologia. Contudo, muitas vezes esta abordagem não é suficiente, sendo imprescindível iniciar tratamento farmacológico.

Assim que é feito o diagnóstico da DM1, é imprescindível que se inicie insulinoterapia, com regimes terapêuticos adaptados a cada caso, uma vez que sem insulina os doentes não conseguem sobreviver. No caso dos diabéticos tipo 2, a administração de ADO constitui a terapêutica de primeira linha, podendo ser também necessário recorrer à terapia com insulina.

Atualmente estão disponíveis no mercado vários análogos de insulina com diferentes tipos de ação (curta, intermédia e prolongada). Contudo, com o objetivo de retificar algumas limitações destas formulações mais antigas, têm vindo a ser desenvolvidas novas insulinas com um perfil farmacocinético melhorado, incluindo uma ação biológica mais consistente e prolongada.

A insulina degludec veio melhorar a qualidade de vida dos doentes diabéticos e melhorar a adesão à terapêutica, uma vez que possui um regime maleável, podendo ser administrada a qualquer hora do dia, tornando-se assim mais cómoda. Demonstrou ter um melhor controlo glicémico e uma redução do risco de hipoglicemia total e noturna, comparativamente a outros análogos da insulina de longa duração. A nova formulação da insulina glargina 300 U/mL possui o triplo da concentração de insulina por mL e exibe um perfil farmacocinético e farmacodinâmico melhorado, comparativamente à insulina glargina padrão. O fato de ser de administração única diária permite que os pacientes aumentem a adesão ao tratamento e diminui a ocorrência de efeitos adversos. Outra insulina recente no mercado mundial é a insulina inalada que, apesar de ter a sua eficácia comprovada, não abdica das tradicionais insulinas injetáveis. Esta insulina continua a ser alvo de muitos estudos para que se entenda, com certeza, a sua mais-valia para o doente.

Com o passar dos anos e depois de muitas pesquisas e estudos realizados, chegou-se à conclusão que as terapêuticas com os inibidores da DPP-4 e com os

análogos do GLP-1 são benéficos no controlo glicémico da DM2. Além disso demonstraram ter baixos riscos de hipoglicémia e ser uma mais-valia no peso corporal dos indivíduos, uma vez que possibilitam a sua redução.

Os inibidores da DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina e alogliptina) mostraram ser eficazes e seguros no tratamento da DM2 em monoterapia ou em associação com outros fármacos, nomeadamente, metformina, tiazolidinedionas, pioglitazonas ou sulfonilureias. Devido à ampla ligação às proteínas plasmáticas e ao tempo de semivida prolongado, a linagliptina e a alogliptina são administradas uma vez ao dia, sendo esta a sua grande vantagem. Contudo, apresentam alguns efeitos secundários, nomeadamente, infeções do trato respiratório superior, nasofaringites e cefaleias. Mais raramente ocorrem casos de infeções do trato urinário e reações alérgicas.

Os análogos do GLP-1 (liraglutido e exenatido), atuam no cérebro e no trato gastrointestinal, tornam-se uma mais-valia na perda de peso dos indivíduos ao diminuírem o apetite e ao atrasarem o esvaziamento gástrico. Têm vindo a demonstrar ser seguros e eficazes no controlo glicémico, tanto em monoterapia como em terapia combinada. Contudo, como estão disponíveis na prática clínica há relativamente pouco tempo, precisam de uma investigação mais aprofundada de forma a avaliar melhor a sua segurança e eficácia. A maioria dos efeitos adversos registados foi gastrointestinal.

Outra classe terapêutica recente no tratamento da DM2 são os inibidores da SGLT-2, que para além de mostrarem eficácia no controlo da glicemia plasmática, permitem uma perda significativa de peso. Estes fármacos atuam ao nível do rim e dependem do bom funcionamento renal do doente diabético para serem eficazes. Alguns estudos apontam que esta classe aumenta o risco de infeções genitais ou infeções do trato urinário. Foram registados também alguns eventos de cancro da bexiga em pacientes tratados com dapagliflozina, contudo a sua associação ainda não foi confirmada. Por outro lado, a empagliflozina parece desempenhar um papel fundamental na prevenção de doenças cardiovasculares.

Quando os ADO em monoterapia não controlam eficazmente a glicemia, é necessário recorrer a uma terapia de reforço com um regime terapêutico combinado. As associações de doses fixas entre classes terapêuticas são relativamente recentes e simplificam os regimes de tratamento dos diabéticos, sendo particularmente importantes para os pacientes que tomam vários medicamentos, pois permitem uma melhor adesão à terapêutica.

Atualmente, existem no mercado vários fármacos que combinam duas classes terapêuticas para o tratamento da diabetes, tais como canagliflozina / metformina, dapagliflozina / metformina, empagliflozina / metformina e insulina degludec / liraglutido. Estas associações aliam os efeitos complementares de ambas as substâncias ativas de forma a atingir um melhor controle glicêmico.

O futuro da diabetes é construído diariamente e embora as inovações farmacêuticas atuais tenham melhorado a qualidade de vida dos diabéticos, a pesquisa de novos fármacos não ficará por aqui.



## BIBLIOGRAFIA

- Abramowicz, M., Zuccotti, G., & Pflomm, J.-M. (2015). An Inhaled Insulin ( Afrezza ). *The Medical Letter*, 313(21), 2176–2177.
- ADA (2015) Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 38(1) Disponível em: [http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2014/12/23/38.Supplement\\_1.DC1/January\\_Supplement\\_Combined\\_Final.6-99.pdf](http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2014/12/23/38.Supplement_1.DC1/January_Supplement_Combined_Final.6-99.pdf)
- AEFML (2005) Associação de estudantes da Faculdade de Medicina de Lisboa. Disponível em <http://www.aefml.pt/download/medicina2005/pediatria/Protocolo%20%20Cetoacidose.pdf> (Consultado em 30/6/2015)
- Afrezza (2015) Disponível em: <https://www.afrezza.com> Consultado a: 11/10/2015
- Ahmed, M. H. (2010). International Journal of Diabetes Mellitus The kidneys as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus : What we know , thought we knew and hope to gain. *International Journal of Diabetes Mellitus*, 2(2), 125–126. <http://doi.org/10.1016/j.ijdm.2010.05.006>
- AHREN, B., Landin-olsson, M., Jansson, P., Svensson, M., Holmes, D., Schweizer, A., ... Lund, S.-. (2005). Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 Reduces Glycemia , Sustains Insulin Levels , and Reduces Glucagon Levels in Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(November), 2078–2084. <http://doi.org/10.1210/jc.2003-031907>
- Almeida, M.C.; Amaral, N.; Does, J.(2015) Diabetes Gestacional e o Peso ao Nascimento – O Paradigma Invertido. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2015; 10 (1): 3-10
- Alonso-fernández, M., Mancera-romero, J., Mediavilla-bravo, J. J., & Comas-samper, J. M. (2015). Glycemic control and use of A1c in primary care patients with type 2 diabetes mellitus, 9, 385–391. <http://doi.org/10.1016/j.pcd.2015.01.006>
- APDP (2015a) Complicações – Nefropatia diabética. Disponível em <http://www.apdp.pt/index.php/diabetes/risco-de-complicacoes#nefropatia-diabética>
- APDP (2015b). Complicações – Retinopatia diabética. Disponível em <http://www.apdp.pt/index.php/diabetes/risco-de-complicacoes#retinopatia-diabética>

- APDP (2015c). Complicações – Pé diabético. Disponível em <http://www.apdp.pt/index.php/diabetes/risco-de-complicacoes-diabetes> (Consultado a 12/10/2015)
- APDP (2015d) Urgências Hospitalares – Coma hipoglicémico. Disponível em <http://www.apdp.pt/index.php/component/content/article/166-adiabetes/tratamento/282-urgencias-hospitalares#coma-hipoglicemico>
- APDP (2015e) Diagnóstico. Disponível em <http://www.apdp.pt/diabetes/a-pessoa-com-diabetes/o-diagnostico-da-diabetes/analises-sanguineas#hemoglobina-glicada>
- Astrazeneca. (2014). XIGDUO ( DAPAGLIFLOZIN / METFORMIN ) NOW AUTHORISED IN IRELAND FOR ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES, (June). Retrieved from <http://www.imt.ie/mims/2015/07/xigduo-dapagliflozinmetformin-now-authorised-ireland-adults-type-2-diabetes.html>
- AstraZeneca (2015) Disponível em <http://www.astrazeneca-us.com/media/press-releases/Article/20141030-us-fda-approves-oncedaily-xigduo-xr-tablets> Consultado a: 27/9/2015
- AstraZeneca,Boehringer-Ingelheim,Janssen-Cilag (2015) Comunicação dirigida aos profissionais de saúde. Risco de cetoacidose diabética em doentes tratados com inibidores do SGLT-2.
- Baggio, L. L., & Drucker, D. J. (2007). Biology of Incretins : GLP-1 and GIP, 2131–2157. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>
- BERGMAN, A. J., COTE, J., YI, B., MARBURY, T., SWAN, S. K., SMITH, W., ... HERMAN, G. A. (2007). Effect of Renal Insufficiency on the pharmacokinetics of Sitagliptin , a. *Diabetes Care*, 30(7), 1862–1864. <http://doi.org/10.2337/dc06-2545>.Clinical
- Boehringer-Ingelheim (2015) Disponível em: [https://www.boehringer-ingelheim.com/news/news\\_releases/press\\_releases/2015/28\\_may\\_2015\\_diabetes.html](https://www.boehringer-ingelheim.com/news/news_releases/press_releases/2015/28_may_2015_diabetes.html) Consultado a 27/9/2015
- Bolli, G. B., Riddle, M. C., Bergenstal, R. M., Ziemien, M., Sestakauskas, K., Goyeau, H., & Home, P. D. (2015). New insulin glargine 300 U / ml compared with glargine 100 U / ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs : a randomized controlled trial ( EDITION 3 ), (Edition 1), 386–394. <http://doi.org/10.1111/dom.12438>



- Boulton, Gries & Jervell, 1998) Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998 Jun; 15 (6): 508-14.
- Brunton L., Chabner B. & Knollman B. (2011) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12 edição. The McGraw-Hill Companies. ISBN: 978-0-07-162442-8 Disponível em: <https://drive.google.com/file/d/0B7Ro-FpW2gyFU1lPd1VMQ1YtZnc/view>
- Buse, J. B., Bergenstal, R. M., Glass, L. C., Heilmann, C. R., Lewis, M. S., Kwan, A. Y. M., ... Rosenstock, J. (2011). Original Research Use of Twice-Daily Exenatide in Basal Insulin – Treated Patients With Type 2 Diabetes.
- Buse, J. B., Nauck, M., Forst, T., Sheu, W. H.-H., Shenouda, S. K., Heilmann, C. R., ... Schernthaner, G. (2012). Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes ( DURATION-6 ): A randomised , open-label study Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes ( DURATION-6 ): a randomised , open-l, (November 2015). [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61267-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61267-7)
- Buse, J. B., Vilsbøll, T., Thurman, J., Blevins, T. C., Langbakke, I. H., & Böttcher, S. G. (2014). Contribution of Liraglutide in the Fixed-Ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide ( IDegLira ), 37(November), 2926–2933. <http://doi.org/10.2337/dc14-0785>
- Busuttil, S., Peterle, A., Schaldemose, C., Mcavan, L., Ludford, S., Parvanova, A., ... Omarjee, Y. (2014). PT.
- Cada, D. J., Levien, T. L., & Baker, D. E. (2013). Formulary Drug Reviews Alogliptin, 48(August), 580–592. <http://doi.org/10.1310/hpj4807-580>
- Calado J., Silva Nunes J. (2015) Empagliflozina: Uma Nova Arma Farmacológica na Terapêutica da Diabetes Tipo 2. *Revista Portuguesa de Diabetes*; 10 (3): 118-126
- Cardoso C., Nunes C., Silva J. & Fonseca A. (2015) Custo-Efetividade do Liraglutido: Comparação de Custos e Benefícios Relativamente a Insulina Glargina e Sitagliptina. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 10 (2): 78-88
- Cao, C., Xiang, Y., & Zhi-guang, Z. (2015). The clinical application of linagliptin in Asians. *Dove Press Journal*, 1409–1419.
- Caramona, M., Esteves, A. P., Gonçalves, J., Macedo, T., Mendonça, J., Osswald, W., . . . Teixeira, A. A. (2012). Insulinas, antidiabéticos orais e glucagom. Em INFARMED (Ed.), *Prontuário Terapêutico – 11*. pp. 358-369

- Cheng, A. Y. Y., & Fantus, I. G. (2005). Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Canadian Medical Association or Its Licensors*, 172(2), 213–226.
- Chilcott, J., Tappenden, P., Jones, M. L., & Wight, J. P. (2001). A Systematic Review of the Clinical Effectiveness of Pioglitazone in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, 23(11).
- Cho, K., Chung, J. Y., Cho, S. K., Shin, H., Jang, I., & Park, J. (2015). Antihyperglycemic mechanism of metformin occurs via the AMPK / LXR a /. <http://doi.org/10.1038/srep08145>
- Chowdhary, M., Kabbani, Ah. A., & Chhabra, Ak. (2015). Canagliflozin-induced pancreatitis : a rare side effect of a new drug. *Dove Press Journal*, 11, 991–994. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S86641>
- Clinical Guideline NG17 (2015). Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. *National Clinical Guideline Centre*.
- Como, D., Um, P., Casos, E. De, Matias, C., Neto, M. G., Francisco, M. P., ... Duarte, R. (2010). de Diabetes de Diabetes, 5(2009).
- Deacon, C. F. (2011). diabetes : a comparative review. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 13, 7–18.
- DEFRONZO, R. A., HISSA, M. N., GARBER, A. J., GROSS, J. L., DUAN, R. Y., RAVICHANDRAN, S., & CHEN, R. S. (2009). The Efficacy and Safety of Saxagliptin When Added to Metformin Therapy in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes With Metformin Alone. *Diabetes Care*, 32(9), 1649–1655. <http://doi.org/10.2337/dc08-1984>.Clinical
- Dejager, S., Razac, S., Foley, J. E., & Schweize, A. (2007). Vildagliptin in Drug-naïve Patients with Type 2 dose Study Vildagliptin in Drug-naïve Patients with Type 2 Diabetes : A 24-Week , Double-blind , Randomized , Placebo-controlled , Multiple-dose Study, (November 2015). <http://doi.org/10.1055/s-2007-970422>
- Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. (2011) Effect of linagliptin monotherapy on glycemic control and markers of beta cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:258–267. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01350.x.
- Deng, W., Qiu, S., Yang, G., & Chen, B. (2015). Exenatide once-weekly injection for the treatment of type 2 diabetes in Chinese patients : current perspectives, 1153–

- 1162.
- Devineni, D., Vaccaro, N., Polidori, D., Rusch, S., & Wajs, E. (2014). Effects of Hydrochlorothiazide on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Tolerability of Canagliflozin, a Sodium Glucose Co-transporter 2 Inhibitor, in Healthy Participants. *Clinical Therapeutics*, 36(5), 698–710. <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.02.022>
- DGS (2011a) Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/articleFile268.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile268.pdf)
- DGS (2012) Prescrição e Determinação da Hemoglobina Glicada A1c. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://www.dgs.pt/?cr=21206>
- Diabetes.co.uk. (2015) Complicações – Cetoacidose. Disponível em <http://www.diabetes.co.uk/diabetescomplications/diabetic-coma.html>
- DICKER, D. (2011). DPP-4 Inhibitors - Impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. *Diabetes Care*, 34(2), 276–278. <http://doi.org/10.2337/dc11-s229>
- Dineen, L., Law, C., & Pyon, E. (2014). Alogliptin ( Nesina ) for Adults With Type-2 Diabetes, 39(3).
- Duarte R. & Medina J. L. (2015) Adesão às Recomendações Nacionais da Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD) para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2. Estudo Transversal. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 10 (2): 54-69
- Duarte, R., Melo, M., & Nunes, J. S. (2015). Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 – Proposta de Atualização, 10(1), 40–48.
- EMA (2014a) Empagliflozina. EMA/171787/2014 Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002677/WC500168595.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002677/WC500168595.pdf) (Consultado a 25/10/2015)
- EMA (2014b) Canagliflozina/Metformina. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002656/WC500166673.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002656/WC500166673.pdf) (Consultado a 30/10/2015)
- EMA (2014c) Dapagliflozina/Metformina Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-)

- [\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002672/WC500161036.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002672/WC500161036.pdf) (Consultado a 30/10/2015)
- EMA (2014d) Insulina degludec/liraglutido Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002647/WC500177660.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002647/WC500177660.pdf) (Consultado a 1/11/2015)
- EMA (2015) Empagliflozina/Metformina. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/003770/WC500184867.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003770/WC500184867.pdf) (Consultado a 30/10/2015)
- Figueiredo A., Santos J., Matos A. F., Rosário V. & Esteves M. C. (2014) Acidose Láctica Associada a Metformina: Um Estudo Retrospectivo. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 9 (3): 112-115
- Fleming, J. W., Fleming, L. W., & Davis, C. S. (2015). Fixed-dose combinations in type 2 diabetes – role of the canagliflozin metformin combination. *Dove Press Journal*, 287–294.
- Gadzhanova, S., Gillies, M., Roughead, E., & Zuo, Y. (2011). Fixed dose combination diabetes medicines. *Australian Family Physician*, 40(10), 811–815.
- Garber A. J.; Foley J. E.; Banerji M.A.; Ebeling P.; Gudbjörnsdottir S.; Camisasca R. P.; ... Baron M.A. (2008) Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab*. Nov. 10 (11) Pp 1047-1056. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00859.x.
- Geerlings, S., Fonseca, V., Castro-diaz, D., & List, J. (2014). Genital and urinary tract infections in diabetes : Impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(3), 373–381. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.12.052>
- George, M. (2011). Moura George, 1–10.
- Grant, P. J. (2015). Empagliflozin in diabetes : A therapeutic light at the end of the cardiovascular tunnel ?, 9–10. <http://doi.org/10.1177/1479164115611320>
- Guariguata, L., Whiting, D. R., Hambleton, I., & Beagley, J. (2013). Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(2), 137–149. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.002>
- Guimarães S., Moura D. & Silva P. S. (2006) Terapêutica Medicamentosa e suas bases farmacológicas. 5 edição. Porto: Porto Editora. ISBN: 972-0-06029-8

- Haahr, H., & Heise, T. (2014). A Review of the Pharmacological Properties of Insulin Degludec and Their Clinical Relevance, 787–800. <http://doi.org/10.1007/s40262-014-0165-y>
- Hanas, R. (2007) Diabetes tipo 1 em crianças, adolescentes e jovens adultos. 3 edição. London, UK: LIDEL. ISBN: 978 972 757 459 9
- Hays, N. P., Galassetti, P. R., & Coker, R. H. (2008). Pharmacology & Therapeutics Prevention and treatment of type 2 diabetes : Current role of lifestyle , natural product , and pharmacological interventions. *Pharmacology & Therapeutics*, 118, 181–191. <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.02.003>
- Hedrington, M. S., & Davis, S. N. (2015). The role of empagliflozin in the management of type 2 diabetes by patient profile. *Dove Press Journal*, 739–749.
- Hod, M., Hadar, E., & Cabero-roura, L. (2015). International Journal of Gynecology and Obstetrics Prevention of type 2 diabetes among women with prior gestational diabetes mellitus. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 131, S16–S18. <http://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.02.010>
- Hollander, P., Li, J., Allen, E., & Chen, R. (2015). Saxagliptin Added to a Thiazolidinedione Improves Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes and Inadequate Control on Thiazolidinedione Alone. *J Clin Endocrinol Metab.*, 94(12), 4810–4819. <http://doi.org/10.1210/jc.2009-0550>
- IDF Diabetes Atlas (2013) 6 edição. Disponível em: [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas) ISBN: 2-930229-85-3
- Ii, J. F. M., Smith, L., Everton, E., & Fellner, C. (2015). Sodium-Glucose Linked Transporter 2 ( SGLT2 ) Inhibitors in the Management Of Type-2 Diabetes : A Drug Class Overview SGLT2 Inhibitors in the Management of Type-2 Diabetes : A Drug Class Overview, 40(7), 451–462.
- Infomed (2015) Dapagliflozina. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=54633&dci=ZGFwYWdsaWZsb3ppbmE=&nome\\_comer=&dosagem=&cnpm=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_produto=&pagina=1](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=54633&dci=ZGFwYWdsaWZsb3ppbmE=&nome_comer=&dosagem=&cnpm=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1) (Consultado a 24/10/2015)
- Inzucchi, S. E. (2002). Oral Antihyperglycemic Therapy for Type 2 Diabetes Scientific Review. *American Medicam Association*, 287(3).
- Jardiance (2015) Disponível em <https://www.jardiance.com> Consultado a: 22/10/2015
- Ji, L., Ma, J., Li, H., Mansfield, T. A., Caroline, L. T., Iqbal, N., ... List, J. F. (2014).

- Dapagli fl ozin as Monotherapy in Drug-Naive Asian Patients With Type 2 Diabetes Mellitus : A Randomized , Blinded , Prospective Phase III Study. *Clinical Therapeutics*, 36(1), 84–100.e9. <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.11.002>
- Kalra, S., & Gupta, Y. (2015). Clinical use of Insulin Degludec : Practical Experience and Pragmatic Suggestions *Pharmacology of IDeg*, 7(3), 81–85. <http://doi.org/10.4103/1947-2714.153918>
- Katzung B. G., Masters S. B. & Trevor A. J. (2012) Basic & Clinical Pharmacology. 12 edição. The McGraw-Hill Companies. ISBN: 978-0-07-176402-5
- Khoo, J., Rayner, C. K., Jones, K. L., & Horowitz, M. (2009). Incretin-based therapies : new treatments for type 2 diabetes in the new millennium. *Dove Press Journal*, 683–698.
- Kondo, Y., Satoh, S., Osada, U. N., & Terauchi, Y. (2015). Early liraglutide treatment improves  $\beta$ -cell function in patients with type 2 diabetes : a retrospective cohort study, 1–10. <http://doi.org/10.1507/endocrj>.
- Krasner, N. M., Ido, Y., Ruderman, N. B., & Cacicedo, J. M. (2014). Glucagon-Like Peptide-1 ( GLP-1 ) Analog Liraglutide Inhibits Endothelial Cell Inflammation through a Calcium and AMPK Dependent Mechanism, 9(5), 1–11. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0097554>
- Lavernia, F., Adkins, S. E., Shubrook, J. H., Lavernia, F., Adkins, S. E., & Shubrook, J. H. (2015). Use of oral combination therapy for type 2 diabetes in primary care : Meeting individualized patient goals Use of oral combination therapy for type 2 diabetes in primary care : Meeting individualized patient goals, 5481(November). <http://doi.org/10.1080/00325481.2015.1085293>
- Medscape (2015) Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/850203> Consultado a 27/9/2015
- Mera, J., Okada, E., Okuda, M., Ota, T., Sibata, S., & Uchida, S. (2015). Long-term efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 1–5. <http://doi.org/10.1186/s40200-015-0214-6>
- Mikhail, N. (2014). Place of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes, 5(6), 854–859. <http://doi.org/10.4239/wjd.v5.i6.854>
- Miller, B. R., Nguyen, H., Hu, C. J., Lin, C., & Nguyen, Q. T. (2014). New and Emerging Drugs and Targets for Type 2 Diabetes : Reviewing the Evidence, 7(8).
- Moses, R. G., Colagiuri, S., Pollock, C., & Moses, R. G. (2014). SGLT2 inhibitors :

- New medicines for addressing unmet needs in type 2 diabetes What this review adds :, 7(10), 405–415.
- Moura, F. H., & George, H. M. (2011). Diabetes ; Diagnóstico, 1–13.
- Much, D., Beyerlein, A., Roßbauer, M., Hummel, S., & Ziegler, A. (2014). Beneficial effects of breastfeeding in women with gestational diabetes mellitus. *Molecular Metabolism*, 3(3), 284–292. <http://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.01.002>
- Nakamura, T., Sakaguchi, K., So, A., & Nakajima, S. (2015). Effects of insulin degludec and insulin glargine on day-to-day fasting plasma glucose variability in individuals with type 1 diabetes : a multicentre , randomised , crossover study, 2013–2019. <http://doi.org/10.1007/s00125-015-3648-y>
- Nakamura, Y., Hasegawa, H., Tsuji, M., Udaka, Y., Mihara, M., & Shimizu, T. (2015). Diabetes therapies in hemodialysis patients : Dipeptidase-4 inhibitors, 6(6), 840–849. <http://doi.org/10.4239/wjd.v6.i6.840>
- Ndefo, U. A., Anidiobi, N. O., Basheer, E., & Eaton, A. T. (2015). Empaglifl ozin ( Jardiance ) : A Novel SGLT2 Inhibitor for the Treatment of Type-2 Diabetes, 40(6), 364–368.
- Neumiller, J. J. (2014). Efficacy and Safety of Saxagliptin as Add-On Therapy in Type 2 Diabetes. *Clinical Diabetes*, 32(4), 170–177.
- Nunes J. Silva (2014) Aspetos Práticos na Terapêutica com Metformina. *Revista Portuguesa*, 9 (3): 127-132
- Nye, H. J., & Herrington, G. (2011). Metformin : The Safest Hypoglycaemic Agent in Chronic Kidney Disease ?, 380–383. <http://doi.org/10.1159/000323739>
- OND. (2014) *Diabetes: Factos e números 2014*. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Disponível em: <http://www.dgs.pt/?cr=26575>
- Paiva, C. (2001). Novos critérios de diagnóstico e classificação da diabetes mellitus, 7, 234–238.
- Palma, D. I., Ana, D., Covinhas, L., Maria, D., & Oliveira, J. (2015). *Revista portuguesa*, 10.
- Pan, C. Y., & Wang, X. L. (2013). Profile of vildagliptin in type 2 diabetes : efficacy , safety , and patient acceptability. *Dove Press Journal*, 247–257.
- Pathak, R., & Bridgeman, M. B. (2010). Dipeptidyl Peptidase-4 ( DPP-4 ) Inhibitors In the Management of Diabetes, 35(9), 509–513.

- Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Flower, R. J. & Henderson G. (2012) *Rang & Dale's Pharmacology*. 7 edição - Rio de Janeiro, Brasil. Elsevier Editora Ltda. ISBN: 978-85-352-5937-7
- Raz, I., Hanefeld, M., Xu, L., & Caria, C. (2006). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus, 2564–2571. <http://doi.org/10.1007/s00125-006-0416-z>
- RCM – Resumo das Características do Medicamento Alogliptina 6,25 mg, EMA
- RCM – Resumo das Características do Medicamento Exenatido 2 mg, EMA
- RCM – Resumo das Características do Medicamento Insulina degludec 100 U/mL, EMA
- RCM – Resumo das Características do Medicamento Insulina glargina 300 U/mL, EMA
- RCM – Resumo das Características do Medicamento Linagliptina 5 mg, EMA
- RCM – Resumo das Características do Medicamento Liraglutido 6 mg/ml, EMA
- RCM – Resumo das Características do Medicamento Saxagliptina 2,5mg, EMA
- RCM – Resumo das Características do Medicamento Sitagliptina 25 mg, EMA
- RCM – Resumo das Características do Medicamento Vildagliptina 50mg, EMA
- Resolução Parlamento Europeu. Disponível em:  
<http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i017142.pdf> (Consultado a 15/9/2015)
- Rodbard, H. W., Buse, J. B., Woo, V., Langbakke, I. H., Kvist, K., Gough, S. C. L., ... Consultants, M. (n.d.). Benefits of combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) are independent of baseline HbA.
- Röhrborn, D., Wronkowitz, N., & Eckel, J. (2015). DPP4 in diabetes, 6(July), 1–20. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00386>
- Rosário V., Esteves M. C. (2014) Terapêutica com Estatinas e Diabetes *Mellitus*. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 9 (1): 4-11
- ROSENSTOCK, J., REUSCH, A., BUSH, M., YANG, F., & STEWART, M. (2009). Potential of Albiglutide, a Long-Acting GLP-1 Receptor Agonist, in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 32(10), 1880–1886. <http://doi.org/10.2337/dc09-0366>. Clinical



- Rosenstock J., Brazg R., Andryuk P. J., Lu K. & Stein P., (2006). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clinical Therapy*,. 28(10) Pp 1556-1568
- Rosiak, M., Grzeszczak, S., & Kosior, D. A. (2014). Emerging treatments in type 2 diabetes : focus on canagliflozin. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 683–689. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S39145>
- Saine, M. E., Carbonari, D. M., Newcomb, C. W., Nezamzadeh, M. S., Haynes, K., Roy, J. A., ... Iii, R. (2015). Determinants of saxagliptin use among patients with type 2 diabetes mellitus treated with oral anti-diabetic drugs, 1–16. <http://doi.org/10.1186/s40360-015-0007-z>
- Saisho, Y. (2015). Alogliptin benzoate for management of type 2 diabetes. *Dove Press Journal*, 229–243.
- Salvo, M. C., Brooks, A. D., & Thacker, S. M. (2014). Patient considerations in the management of type 2 diabetes – critical appraisal of dapagliflozin. *Patient Preference and Adherence*, 8, 493–502. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S59169>
- Santiago L. M., Carvalho R., Pereira C. D., Magalhães A. R., Penetra J. M., Neto M. G.,... Campos A. I. (2015) Avaliação do Seguimento da Pessoa com Diabetes Tendo por Base um Indicador Composto. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 10 (3): 101-108
- Saraiva J., Gomes L., Carvalheiro M. (2010) Classificação e Diagnóstico da Diabetes Mellitus – O Que Há de Novo em 2010. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 5(2): 77-82
- SDP (2015) Classificação da Diabetes Mellitus. Disponível em <http://www.spd.pt/index.php/grupos-de-estudo-mainmenu-30/classificacao-da-diabetes-mellitus-mainmenu-175> Consultado a: 30/06/2015
- Shiramoto, M., Eto, T., Irie, S., Fukuzaki, A., Teichert, L., Tillner, J., ... Dahmen, R. (2015). Single-dose new insulin glargine 300 U / ml provides prolonged , stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes, 254–260. <http://doi.org/10.1111/dom.12415>
- Shivashankar, M., & Mani, D. (2011). A BRIEF OVERVIEW OF DIABETES. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(4), 22–27.

- Shoombuatong, W., Prachayasittikul, V., Anuwongcharoen<sup>1</sup>, N., Songtawee, N., Monnor, T., Prachayasittikul, S., ... Nantasenamat, C. (2015). Navigating the chemical space of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Dove Press Journal*, 4515–4549.
- Silvestre R., Cardoso P. & Castanheira P. V. (2015) Controlo da Insulinemia para a Perda de Massa Gorda num Programa de Exercício Físico na Prevenção Primária da Diabetes Tipo 2. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 10 (1): 29-37
- Stein, P., Berg, J. K., Morrow, L., Polidori, D., Artis, E., Rusch, S., ... Devineni, D. (2014). Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces post-meal glucose excursion in patients with type 2 diabetes by a non-renal mechanism: results of a randomized trial. *Metabolism*, 63(10), 1296–1303. <http://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.07.003>
- Stumvoll, M., Goldstein, B. J., & Haeften, T. W. Van. (2010). Type 2 diabetes : principles of pathogenesis and therapy, 365.
- Thuillier, P., Alavi, Z., & Kerlan, V. (2015). Long-term safety and efficacy of insulin degludec in the management of type 2 diabetes. *Dove Press Journal*, 483–493.
- Tibaldi, J. M. (2012). Evolution of Insulin Development : Focus on Key Parameters, 29, 590–619. <http://doi.org/10.1007/s12325-012-0034-8>
- Toth, P. P. (2015). Overview of saxagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease or risk factors for cardiovascular disease. *Dove Press Journal*, 9–23.
- Toujeo (2015) Disponível em: <https://www.toujeo.com> Consultado a: 20/10/2015
- Uccellatore, A., Genovese, S., Dicembrini, I., Mannucci, E., & Ceriello, A. (2015). Comparison Review of Short-Acting and Long-Acting Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Diabetes Therapy*, 6(3), 239–256. <http://doi.org/10.1007/s13300-015-0127-x>
- Velsen, E. F. S. Van, Lamers, J., Blok, V., & Leendert, R. J. M. Van. (2014). A prospective study of concomitant GLP-1 analogue and insulin use in type 2 diabetes in clinical practice, (10), 523–527.
- VILSBOLL, T., ZDRAVKOVIC, M., LE-THI, T., KRARUP, T., SCHMITZ, O., COURREGES, J.-P., ... MADSBAD, S. (2007). Liraglutide, a Long-Acting Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog, Given as Monotherapy Significantly Improves Glycemic Control and Lowers Body Weight Without Risk of Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes, 1608–1610.

- <http://doi.org/10.2337/dc06-2593>.Clinical
- Vora, J., Cariou, B., Evans, M., Luiz, J., Harris, S., Landstedt-hallin, L., & Mithal, A. (2015). Clinical use of insulin degludec, 9. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.04.002>
- White, J. R., & Campbell, R. K. (2001). Inhaled Insulin : An Overview. *CLINICAL DIABETES*, 19(1), 13–16.
- WHO. (2015) Diabetes Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> (Consultado a 8/9/2015)
- WILD, S., ROGLIC, G., GREEN, A., SICREE, R., & KING, H. (2004). Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5), 1047–1053.
- Wilding, J. P. H. (2014). The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: Clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism*, 63(10), 1228–1237. <http://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.06.018>
- Wilding, J. P. H., Blonde, L., Leiter, L. A., Cerdas, S., Tong, C., Yee, J., & Meininger, G. (2015). Journal of Diabetes and Its Complications Efficacy and safety of canagliflozin by baseline HbA 1c and known duration of type 2 diabetes mellitus, 29, 438–444. <http://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.12.016>
- Wolfs, M. G. M., Hofker, M. H., Wijmenga, C., & Haeflén, T. W. Van. (2009). Type 2 Diabetes Mellitus : New Genetic Insights will Lead to New Therapeutics, (0), 110–118.
- Zhong, J., Gong, Q., Goud, A., Srinivasamaharaj, S., & Rajagopalan, S. (2015). Recent Advances in Dipeptidyl-Peptidase-4 Inhibition Therapy : Lessons from the Bench and Clinical Trials, 2015. <http://doi.org/10.1155/2015/606031>
- Zhong, J., Maisseyeu, A., & Rajagopalan, S. (2015). Lipoprotein effects of incretin analogs and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. *Clin Lipidol.*, 10(1), 103–112. <http://doi.org/10.2217/clp.14.59>.Lipoprotein